

## Tesis de Posgrado

# Uso de cumarinas como precursores sintéticos de sesquiterpenos

Michelotti, Enrique Luis

1977

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Michelotti, Enrique Luis. (1977). Uso de cumarinas como precursores sintéticos de sesquiterpenos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1542\\_Michelotti.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1542_Michelotti.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Michelotti, Enrique Luis. "Uso de cumarinas como precursores sintéticos de sesquiterpenos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1977. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1542\\_Michelotti.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1542_Michelotti.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

USO DE CUMARINAS COMO PRECURSORES  
SINTÉTICOS DE SESQUITERPENOS

ENRIQUE LUIS MICHELOTTI

Tesis presentada para optar al título de

Doctor en Ciencias Químicas

1977

1542  
2j.2

A mi esposa

A mis padres

Quiero expresar mi reconocimiento al  
Dr. E.L. Sánchez, por su dirección.  
sensibilidad personal y continua  
preocupación en el curso de esta  
tesis y por su valiosa contribución  
en la preparación de la misma.



Agradezco también:

A los Señores J.J. Ferrer y C.C. Arabehty por la realización de los espectros de masa.

A las Señoritas S. Melo y A. Arenaza, a la Lic. M. Maroote, a la doctora A.M. Seldes y al Señor A. Russo, por los espectros infrarrojos de alta resolución y de resonancia magnética protónica realizadas.

A la Dra. B.B. de Deferrari por los microanálisis realizados.

Al Señor E. Arabehty por las fotografías del compuesto espiro (4,5)-4,8-dimetil-1,6-diceto-7-deceno.

A mis compañeros del Departamento de Química orgánica por su cordialidad y apoyo permanente.

# INDICE GENERAL

pag.

## CAPITULO 1

### 1.-Acoranos

a. Acoranos Naturales.....	1
b. Síntesis de Acoranos.....	4

### 2.-Perezona y Pipitzoles

a. Antecedentes químicos.....	31
b. Síntesis de Perezona y derivados.....	33

## CAPITULO 2

*Espiro*

### 1.-Síntesis de (4,5)-4,8-Dimetil-1,6-diceto-7-deceno.

a. Discusión del plan de síntesis.....	39
b. Síntesis del ácido 4-(o-metoxi-p-tolil)pentanoico.....	46
c. Reducción del sistema aromático.....	52
d. Síntesis del espiro(4,5)-4,8-dimetil-1,6-diceto-7-deceno.....	58
e. Reducción del ácido 3-(o-metoxi-p-tolil)-butanoico.....	59
f. Análisis de los espectros de resonancia magnética protónica..	62
g. Análisis de los espectros de masa.....	71
h. Análisis de la stereoquímica del compuesto espiránico.....	83
i. Conclusión .....	87

## 2.- Síntesis tentativa de perezona.

a. Discusión del plan de síntesis.....	89
b. Síntesis de 3-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)-1-butanol.....	92
c. Síntesis del 4-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)pentanonitrilo.....	98
d. Reducción del 4-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)pentanonitrilo.....	99
e. Análisis de los espectros de resonancia magnética protónica.	101
f. Análisis de los espectros de masa.....	104

## CAPITULO 3

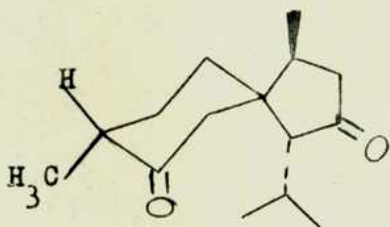
Parte experimental.....	112
<u>Resumen</u> .....	148
<u>Bibliografía</u> .....	150

CAPITULO N° 1: ANTECEDENTES

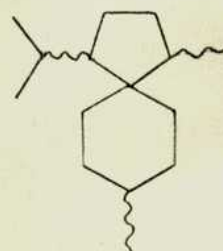
ACORANOSa. Acoranos naturales:

En el año 1956, Sorm y colaboradores propusieron la estructura de la acorona (I), primer producto natural conteniendo un carbono espirálico, aislado del aceite del ácoro (Acorus calamus)<sup>1</sup>.

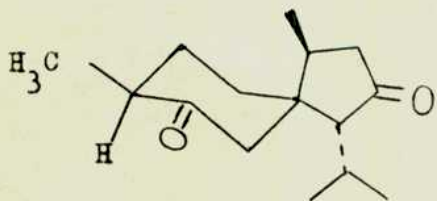
Posteriormente, fueron determinadas las estructuras de varias sustancias más, que también contenían el esqueleto básico de los acoranos (II), como los dos estereoisómeros de la acorona (isoacorona(III) y criptoacorona (IV) ), que fueron aislados posteriormente de la misma planta<sup>2,3</sup>. La configuración absoluta de la acorona (I) fue determinada en el año 1965 mediante análisis por Rayos X<sup>4</sup>.



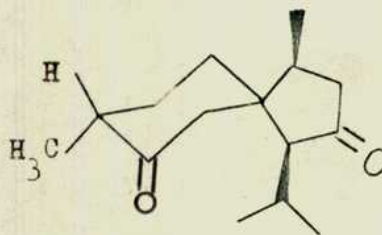
I



II

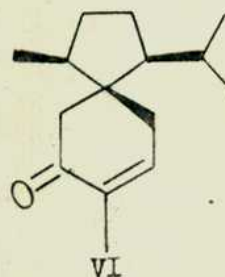
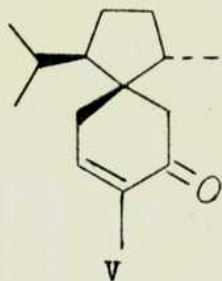


III

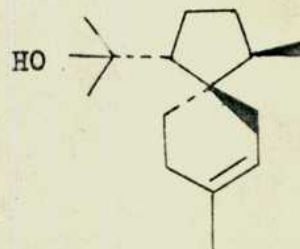
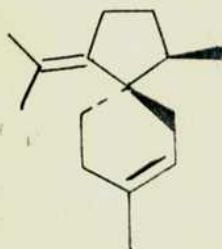
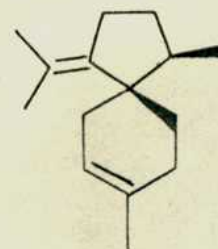
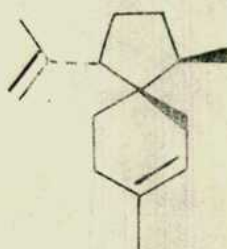
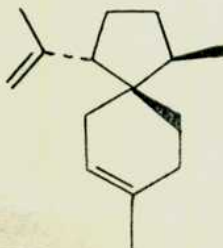


IV

El grupo de sesquiterpenos espiránicos fue incrementado con el aislamiento de la acorenona (V) y su isómero la acorenona B (VI), de la Bothriochloa intermedia <sup>5,6</sup>.



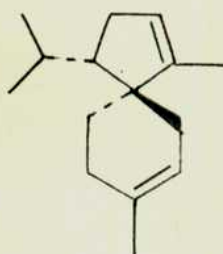
Posteriormente, Tomita y colaboradores aislaron  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ -acoradieno (VII, VIII, IX y X) junto con  $\beta$ -acorenol (XI) del Juniperus rigida <sup>7a,b</sup>.



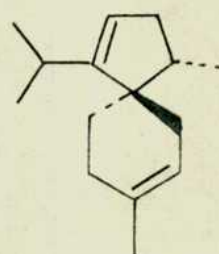


Al mismo tiempo, Andersen y colaboradores aislaron dos compuestos sesquiterpénicos del aceite de la hoja del Chamaecyparis nootkensis (cedro de Alaska), a los que llamaron  $\alpha$ - y  $\beta$ -alaskeno<sup>8</sup>. Posteriormente se determinó que el  $\alpha$ -alaskeno era idéntico al  $\gamma$ -acoradieno (IX) y que  $\beta$ -alaskeno era el enantiómero del  $\delta$ -acoradieno (X).

En 1972 Kaiser y Naegeli aislaron dos nuevos acoradienos (XII y XIII) del aceite de vetiver<sup>9</sup>.

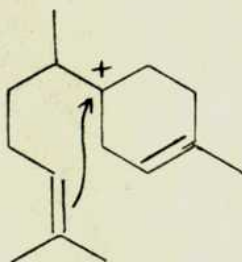


XII

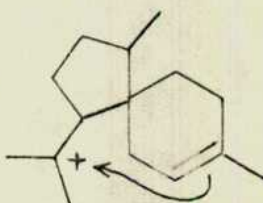


XIII

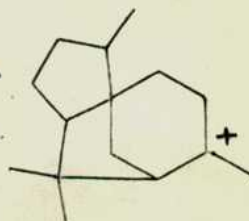
Todos estos sesquiterpenos son importantes desde el punto de vista biogénico, por la estrecha relación estructural que existe entre los terpenos del tipo del bisaboleno (XIV), del acorano (XV) y del cedrano (XVI)<sup>8,10</sup>, siendo los acoranos los intermediarios entre XIV y XVI.



XIV

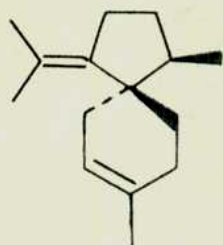


XV

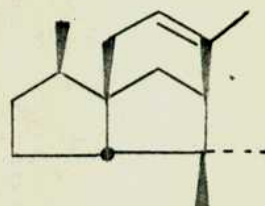


XVI

Por tratamiento ácido, el  $\delta$ -acoradieno ( IX ) se convierte en  $\alpha$ -cedreno (XVII)<sup>8,11</sup>, lo cual constituye una réplica "in vitro" del proceso que tiene lugar "in vivo".



IX



XVII

b. Síntesis de acoranos:

Numerosos compuestos del tipo de los acoranos han sido sintetizados en los últimos años. A continuación se resumen 12 de tales síntesis, ordenadas según que su paso clave sea llevado a cabo de la siguiente manera:

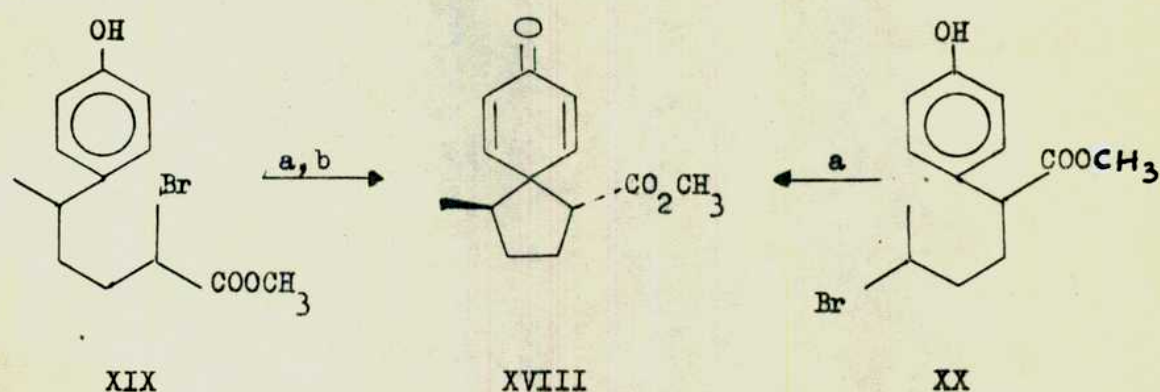
- i).- Ciclación intramolecular.
- ii).- Reordenamiento térmico.
- iii).- Fotociclación.
- iv).- Cicloadición (4+2). (Reacción de Diels Alder).

Síntesis N° 1:

Debido a la relación que existe entre XV y XVI, la primera síntesis de un sesquiterpene del tipo de los acoranos formó parte de la síntesis del cedreno (XVII). Esta fue realizada de manera independiente y simultánea por dos grupos de investigadores, siendo el intermediario clave de ambas síntesis la espirocetona XVIII. Corey<sup>12</sup> obtuvo dicha espirocetona a partir

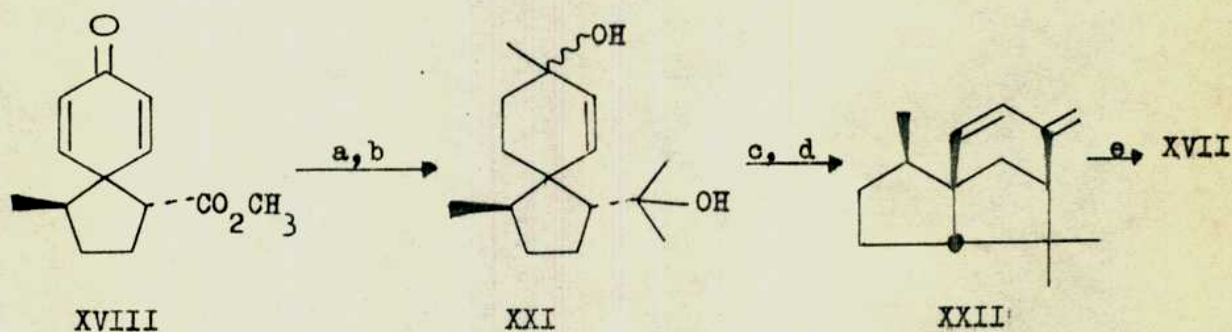


del  $\alpha$ -bromoéster XIX, mediante una ciclación en medio básico, mientras que Lawton<sup>13</sup> llevó a cabo una ciclación semejante pero a partir del  $\delta$ -bromoéster XX.



Reactivos: a, t-ButONa-t-ButOH; b, MeONa-MeOH.

La figura 1 muestra como se llevó a cabo la transformación de la <sup>di</sup>enona XVIII en cedreno (XVII) en la síntesis de Corey.

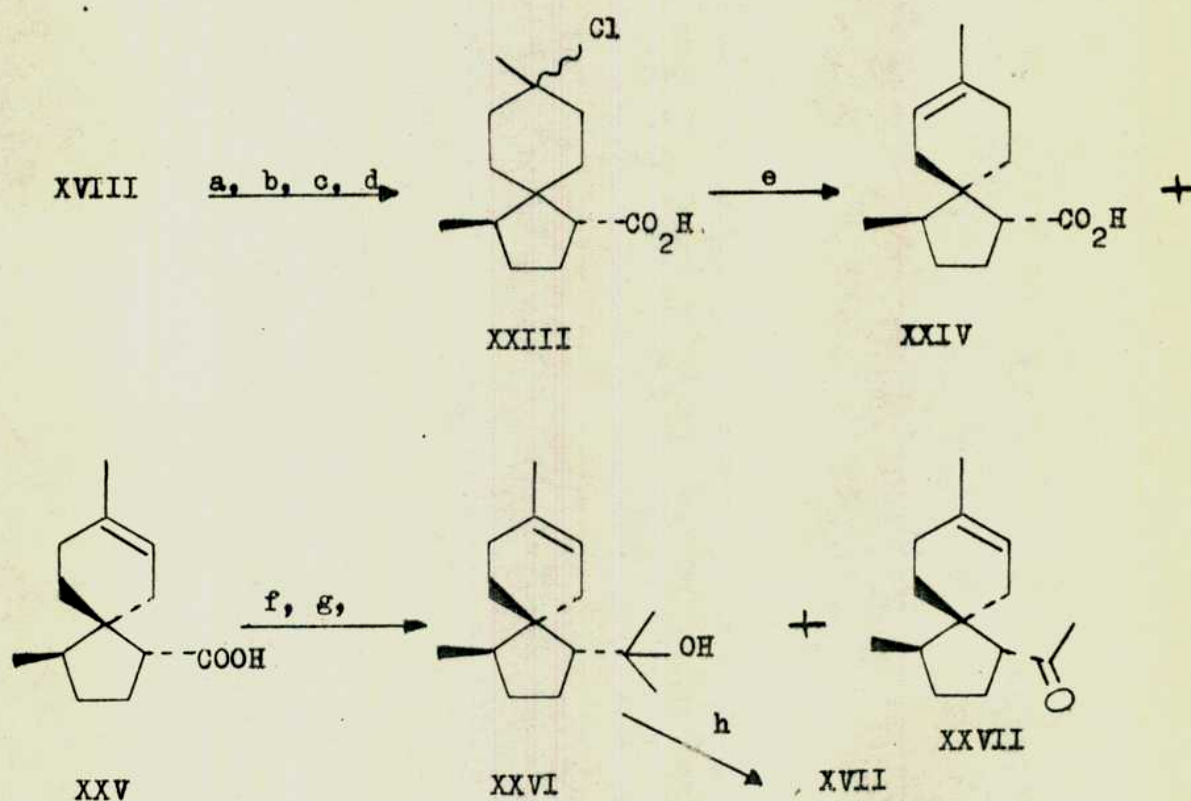


Reactivos: a, Pd 10% sobre carbón, H<sub>2</sub>, AcOEt.; b, MeLi; c, ácido fórmico anhidro; d, 400 °C; e, Li-EtNH<sub>2</sub>.

Figura 1

La dienona XVIII es convertida en su dihidro derivado por hidrogenación parcial, luego de lo cual por tratamiento con metil litio da el diol XXI. Este último presenta el esqueleto carbonado de los sesquiterpenos espiránicos y se transforma en el cedreno a través del dieno<sup>XXII</sup>, el cual se obtiene tratando XXI con ácido fórmico y posterior termólisis del formiato producido.

En la figura 2 se detalla la síntesis de Lawton.



Reactivos: a, Pd 10% sobre carbón ; b,  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ , DMSO, c, HOK 10% en metanol; d, ClH, éter anhidro; e, MeONa; f,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; g, MeMgCl; h, HCOOH 88%, 25 °C.

Figura 2

En esta síntesis la dienona XVIII se hidrogena a su tetrahidro derivado, del cual se obtiene el cloroácido XXIII por una reacción de Wittig y posteriormente hidrólisis e hidroclicación. La deshidrohalogación de este último conduce a una mezcla de los ácidos no saturados XXIV y XXV en una relación 1:3. Por adición de dos moles de cloruro de metil magnesio a la mezcla de los ésteres metílicos de XXIV y XXV se obtiene el alcohol XXVI, impurificado por la cetona XXVII. Esta cetona intermediaria está estéricamente impedida, razón por la cual no es atacada por el reactivo de Grignard. El alcohol XXVI es el  $\alpha$ -acorenol que fue aislado e identificado dos años después de realizada esta síntesis<sup>14</sup>.

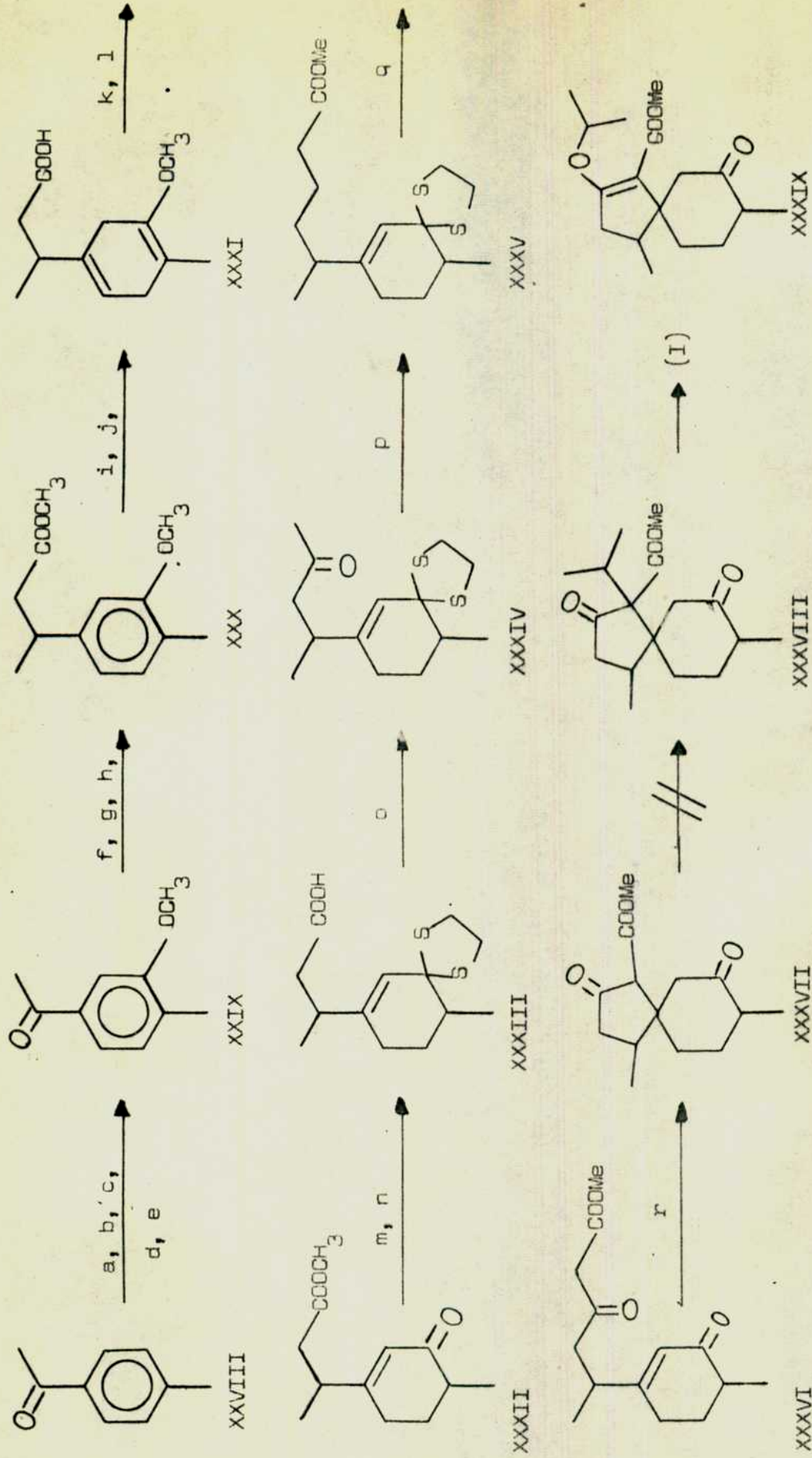
Finalmente, por disolución del acorenol en ácido fórmico se obtiene el  $\alpha$ -cedreno (XVII). Años más tarde el producto natural (-)  $\alpha$ -acorenol fue transformado en (-)  $\alpha$ -cedreno en idéntica manera<sup>14</sup>.

#### Síntesis N° 2:

Una obtención del sistema espiro (4,5) decano a través de una adición de Michael interna está reseñada en la figura 3<sup>15,16</sup>.

El producto de partida es la p-metilacetofenona (XXVIII), que se convierte a través de una serie de reacciones en la 3-metoxi-4-metilacetofenona (XXIX), la cual por una reacción de Reformatsky y posterior deshidratación e hidrogenación conduce al compuesto XXX. Este último se somete a una saponificación y reducción de Birch, para dar XXXI. Este último se hidroliza y se esterifica, para dar la enona XXXII, la cual se transforma en la cetona XXXIV mediante la for-





Reactivos: a,  $\text{NO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_4\text{H}_2$ ; b, Fe,  $\text{ClH}$ ; c, diazotación; d,  $\text{SO}_4\text{H}_2$  20%; e,  $\text{SO}_4\text{Me}_2$ ; f,  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ ; g,  $\text{I}_2$ ; h, Pd/5% sobre  $\text{CaCO}_3$ ; i,  $\text{HONa}$  2N; j, Li,  $\text{NH}_3(1)$ ; k, HCl 4N 1,  $\text{CH}_3\text{N}_2$ ; l,  $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$ ,  $\text{F}_3\text{B:OEt}_2$ ; m,  $\text{HONa}$  2,5N; n, MeLi; p, HNa,  $\text{Co}_3\text{Me}_2$ ; q,  $\text{Cl}_2\text{Hg}$ , OHg; r, MeONa.

Figura N° 3.

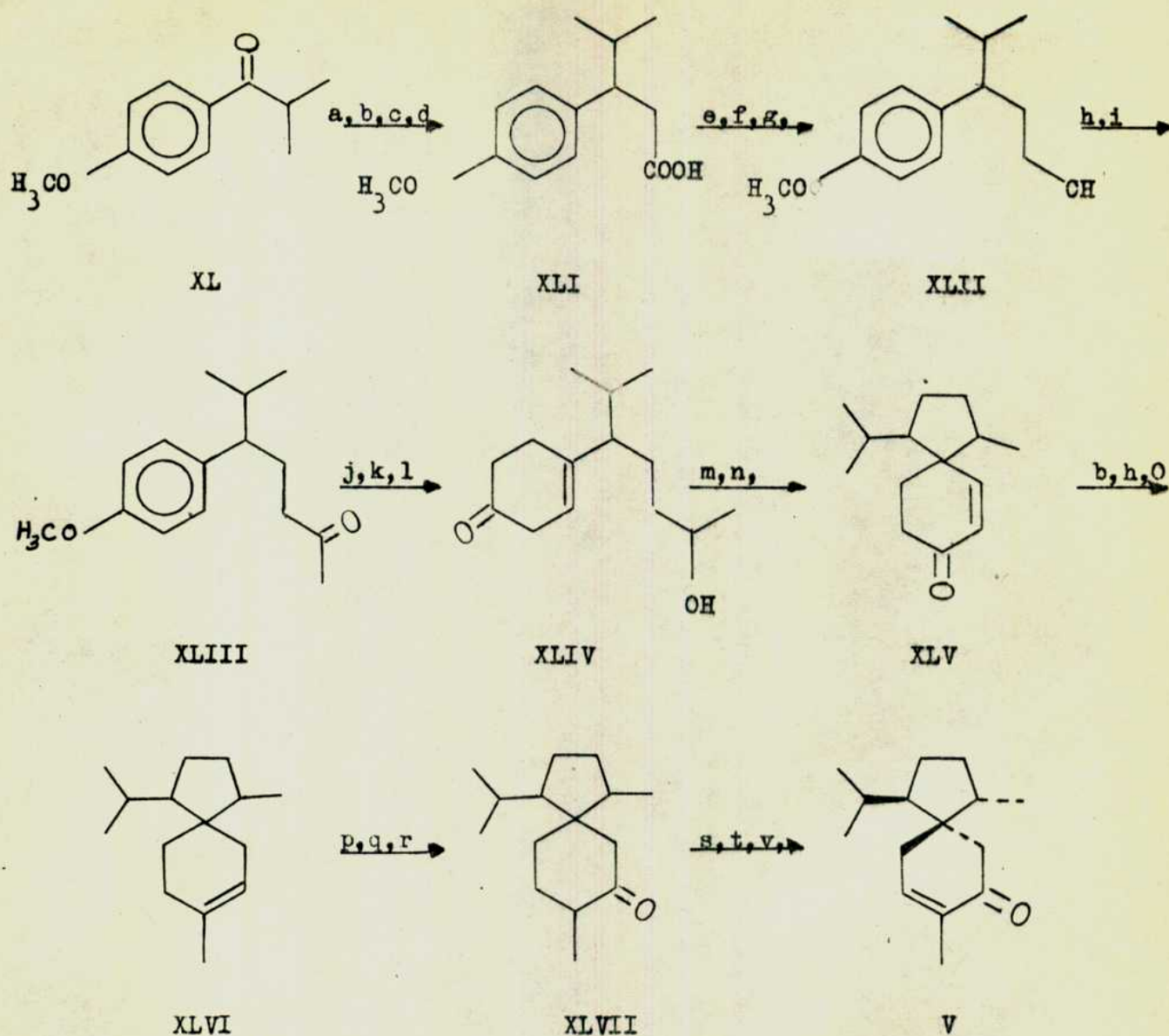
mación del tioacetal, hidrólisis al ácido XXXIII, y tratamiento de este con metil litio<sup>17</sup>. Por reacción de esta última con carbonato de dimetilo en medio básico<sup>18</sup>, se obtiene el  $\beta$ -cetoéster XXXV, que por hidrólisis de su tioacetal<sup>19</sup> da el dicetoéster XXXVI.

El paso crítico de este esquema, la formación del sistema espiránico, se efectuó por una adición de Michael intramolecular sobre XXXVI, para dar el dicetoéster XXXVII deseado. Para completar la síntesis se debería introducir un grupo isopropilo, lo que daría XXXVIII, seguido de una hidrólisis y decarboxilación. Sin embargo, todos los esfuerzos para C-alquilar XXXVII fueron infructuosos, obteniéndose solamente el producto O-alquilado XXXIX.

#### Síntesis N° 3:

Una variación del esquema anterior, que involucra también un producto de partida aromático, es ilustrado en la figura 4<sup>20</sup>.

La cetona XL se condensa con cianoacetato de etilo, seguido por hidrogenación e hidrólisis para dar el ácido XLI, el cual se convierte en el nitrilo XLII y éste en la cetona deseada XLIII. Por transformación de esta última en SM alcohol y posterior reducción de Birch de éste, seguido de la hidrólisis ácida cuidadosa, se obtiene la enona XLIV. Por ciclación interna en medio básico del tosilato de XLIV, se obtiene la espirocetona XLV con un 20% de rendimiento. Por hidrogenación de esta última y tratamiento de la cetona saturada con ioduro de metil magnesio y posterior dehidratación del alcohol terciario formado, se obtiene la olefina XLVI. Esta



Reactivos: a,  $\text{NC-CH}_2\text{-COOEt}$ ; b,  $\text{H}_2$ ; c,  $\text{HONa}$ , reflujo; d,  $\text{HCl}$ , reflujo; e,  $\text{H}_4\text{AlLi}$ ; f,  $\text{Br}_3\text{P}$ ; g,  $\text{CNK}$ , Etanol; h,  $\text{IMeMg}$ ; i,  $\text{HCl}$ ,  $\text{AcOH}$ ; j,  $\text{BH}_4\text{Na}$ ; k,  $\text{Li}$ ,  $\text{NH}_3(1)$ ; l, ácido oxálico; m,  $\text{ClTs}$ ; n,  $\text{HNa}$ ; o, deshidratación; p,  $\text{B}_2\text{H}_6$ ; q,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HO}^-$ ; r,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{SO}_4\text{H}_2$ ; s,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{HClO}_4$ ; t,  $\text{Br}_2$ ; u,  $\text{CO}_3\text{Li}_2$ ,  $\text{BrLi}$ ,  $\text{DMF}$ .

Figura N° 4.

última, por hidrobromación y oxidación, conduce a la dihidroacorenona XLVII, la cual mediante la transformación en su enol acetato, bromación y dehidrobromación, conduce a la mezcla de diasterómeros de la acorenona (V).

#### Síntesis N° 4:

Una síntesis de acorenona B (VI), usando reactivos sulfurados, fue realizada por Trost y colaboradores y se resume en la figura 5<sup>21</sup>.

El producto de partida es la mezcla de los isómeros E y Z (70:30) de la 2-metil-5-isopropilciclopentanona (XLVIII), la cual por espiroanellación con el iluro derivado del tetrafluorborato de ciclopropildifenilsulfonio<sup>22</sup>, seguido del reordenamiento del oxaspiropentano, de la ciclobutanona XLIX, cromatográficamente pura. En este paso se tienen tres centros asimétricos contiguos y se aísla uno solo de los diasterómeros posibles. Esto es posible por las siguientes razones: i) la interconversión entre los isómeros E y Z de XLVIII es más rápida que la adición del iluro al carbonilo; ii) de los dos isómeros, el isómero Z presenta mayor impedimento estérico a la adición y iii) el reordenamiento del oxaspiropentano a la ciclobutanona es estereoespecífico<sup>23</sup>. Tratando XLIX con hidruro de sodio y formiato de etilo y posterior reordenamiento, se obtiene el enol lactona L. Esta última, se reduce con diisobutilhidruro de aluminio al lactol LI, el cual da la lactona LII por oxidación. Tratando esta última con metil litio, se obtiene el lactol LIII, el cual se transforma en el tioacetal LIV. La secuencia de reacciones debe realizarse de esta manera, porque la oxidación directa de LIII no da resultados satisfactorios a causa de su gran estabilidad. La oxidación



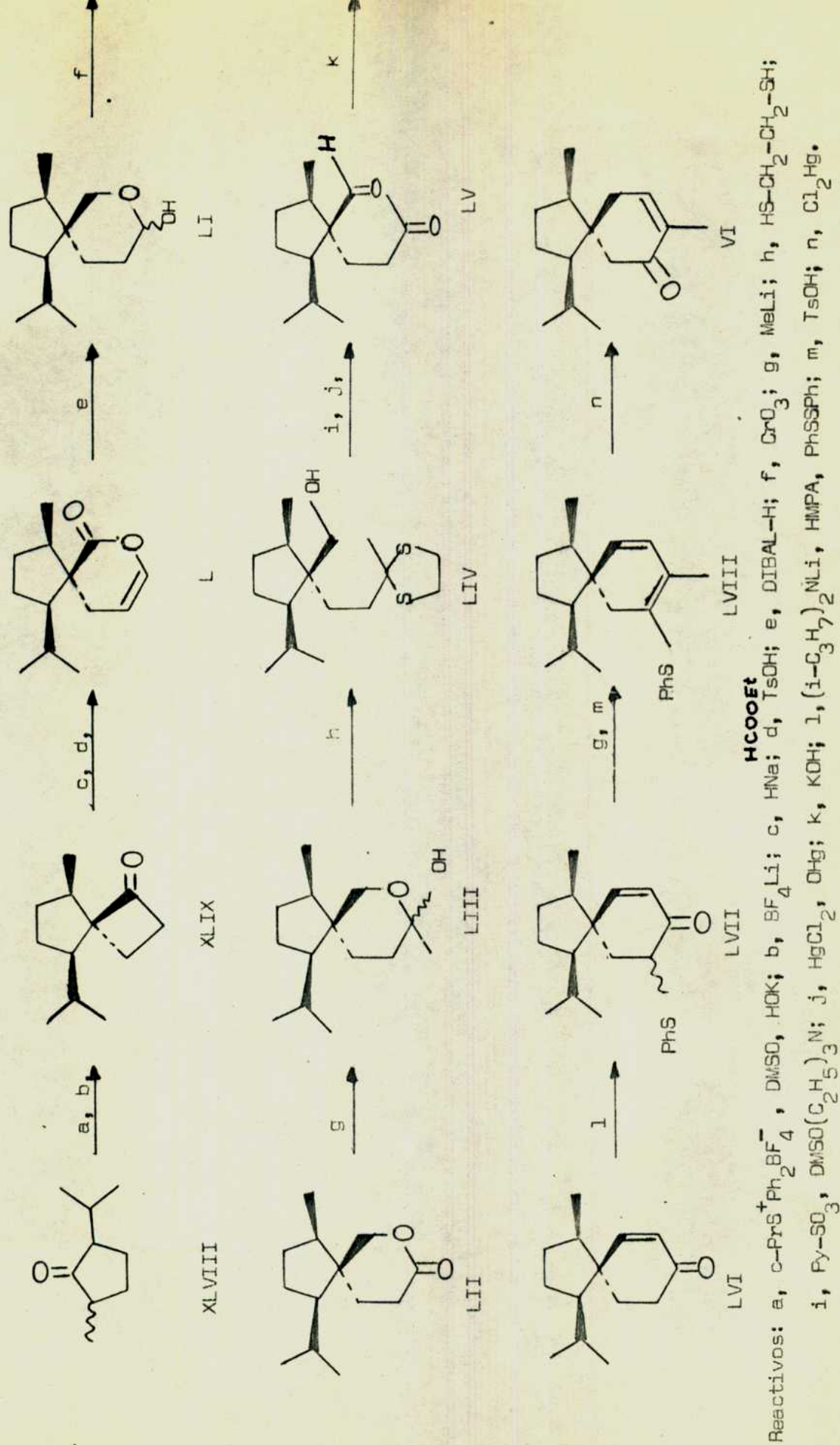


Figura No 5.



de LIV y posterior hidrólisis del tioacetal, conduce al cetoaldehído LV, el cual por tratamiento con hidróxido de potasio, da la ciclohexenona LVI. Esta última conduce al dienil tioéter LVIII por sulfenilación, tratamiento con metil litio y deshidratación, el cual por hidrólisis da (+) acorenona B (VI).

#### Síntesis N° 5:

Una síntesis adicional del esqueleto acoránico, fue llevada a cabo por Naegeli y Kaiser y aparece resumida en la figura 6<sup>24</sup>.

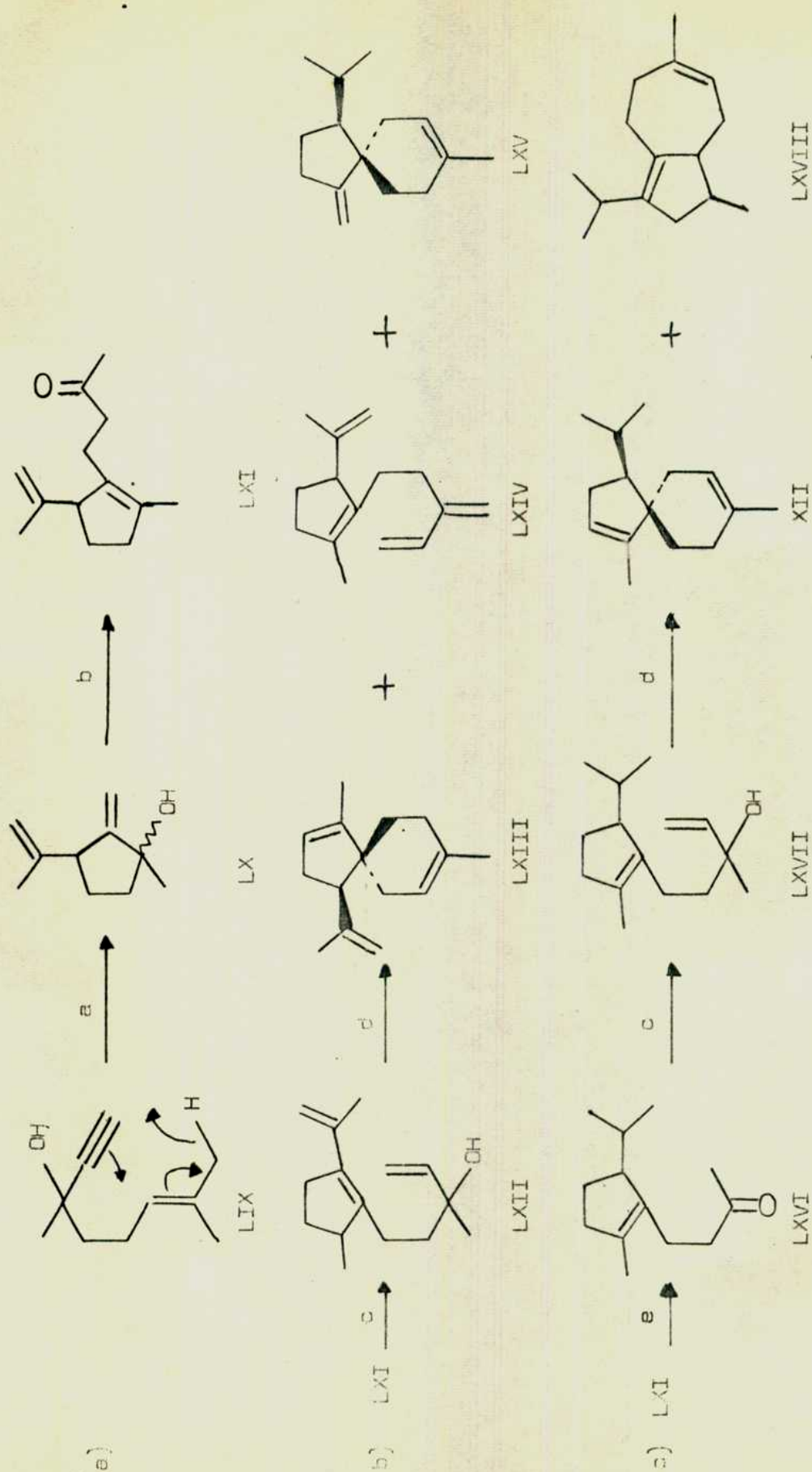
La cetona LXI se prepara a partir del dihidrolinalcol (LIX) (secuencia a; figura 6), con un rendimiento elevado<sup>25</sup>.

Posteriormente (secuencia b; figura 6), la reacción de LXI con bromuro de vinil magnesio conduce al alcohol alílico LXII con un 90% de rendimiento, el cual por reacción con cloruro estánnico da lugar, con un 65% de rendimiento, a una mezcla consistente en  $\beta$ -acoratrieno (LXIII), (75-80%) y LXIV y LXV como productos laterales.

La hidrogenación de LXI (secuencia c; figura 6), conduce a la cetona LXVI, de la cual, siguiendo los mismos pasos anteriores se obtiene el alcohol alílico LXVII, el cual por ciclación con cloruro estánnico da lugar a LXVIII (70%) y un compuesto que resultó ser acoradieno XII (20%), idéntico al producto aislado del aceite de valer<sup>9</sup>.

#### Síntesis N° 6:

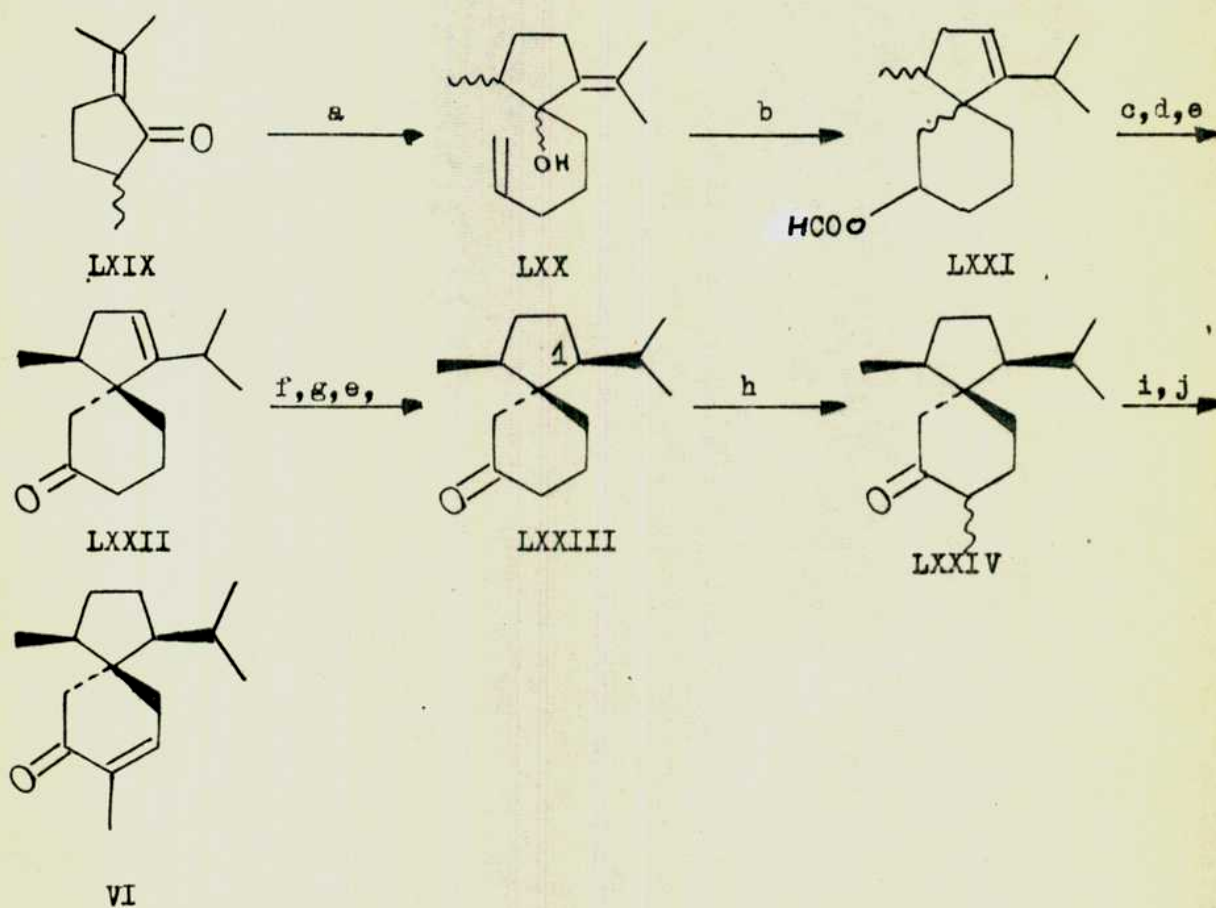
Otras síntesis del esqueleto acoránico, involucrando una ciclación intramolecular en medio ácido, fueron realizadas por Wolf y colabora-



Reactivos: a, autoclave 200°C; b, metilpropenil éter, autoclave 150° C, trazas de ácido fosfórico; c, Bromuro de vinil magnesio; d,  $\text{Cl}_4\text{Sn}$ , benceno, éter, 0°C; e, Pd, sobre carbonato de clacio,  $\text{H}_2$

Figura № 6.

dores<sup>26-28</sup>. En la primera de ellas sintetizaron acorenona B (VI) y los resultados se resumen en la figura 7<sup>26</sup>.



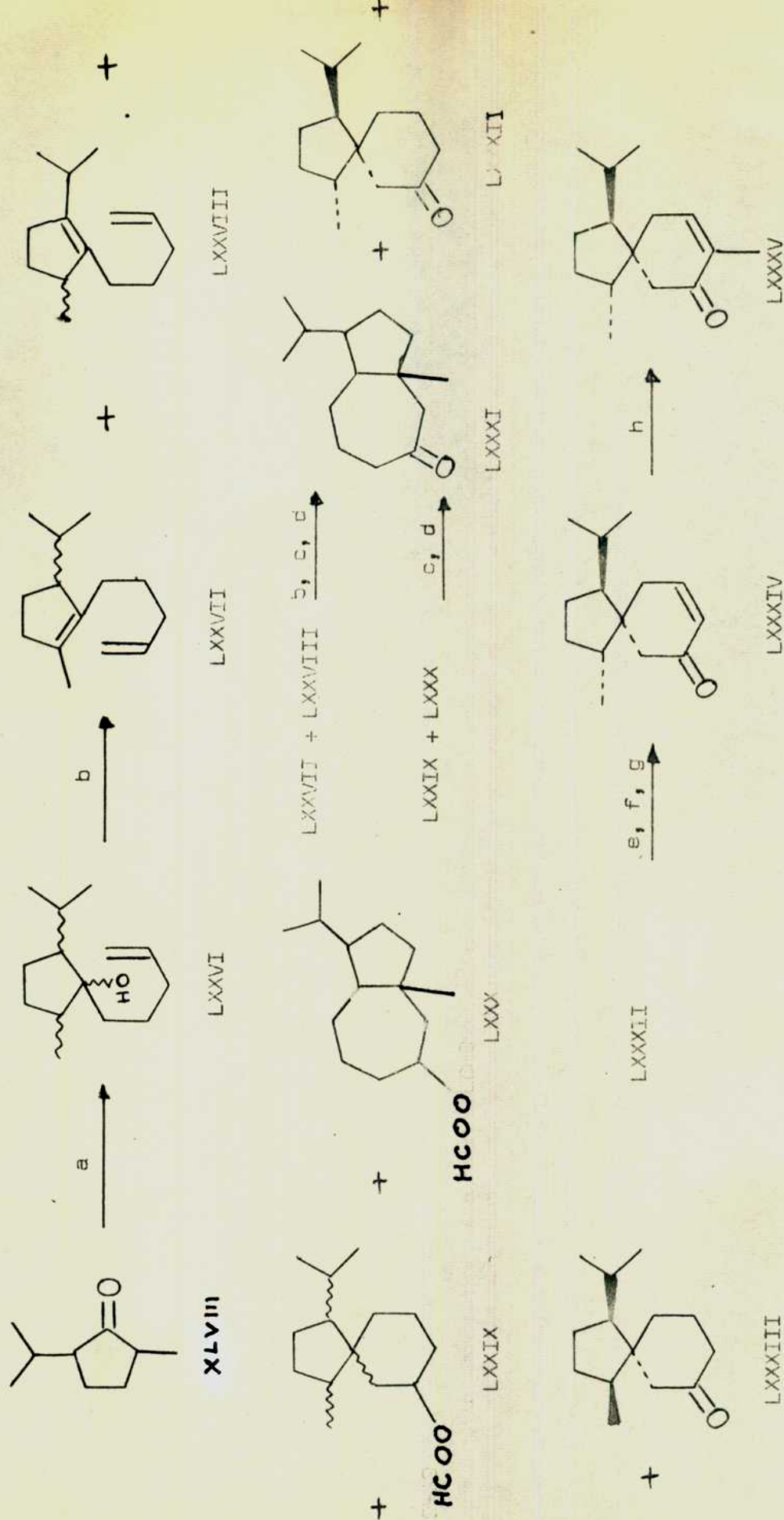
Reactivos: **a**,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{MgBr}$ ; **b**,  $\text{HCOOH}$  99%; **c**,  $\text{HOK}$ ; **d**,  $\text{CrO}_3$ ; **e**, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol; y posterior cromatografía; **f**, paladio 10% sobre carbón,  $\text{H}_2$ ; **g**,  $\text{CrO}_3$ ; **h**,  $\text{IMe}$ ,  $t\text{-ButOK}$ ; **i**,  $\text{Br}_2$ ; **j**,  $\text{BrLi}$ ,  $\text{CO}_3\text{Li}_2$ ,  $\text{DMF}$ .

Figura N° 7.

La reacción de la mezola racémica de la canforona (LXIX) con el reactivo de Grignard derivado del 5-bromo-1-penteno conduce al alcohol terciario LXX, el cual con ácido fórmico 99%<sup>28</sup> produce la espiroanelación y la isomerización del doble enlace, obteniéndose el formiato LXXI con un 33% de rendimiento a partir de LXIX. La saponificación de este último y su posterior oxidación conduce a una mezola de cetonas, que se separan por cromatografía en placa preparativa de sus acetales con neopentilglicol. El esteroisómero deseado (LXXII) se obtiene con un 28% de rendimiento a partir de LXXI. Por hidrogenación catalítica de LXXII y posterior reoxidación se obtiene una mezola de epímeros en C-1, que se separan de manera análoga a LXXII, con lo cual se obtiene LXXIII con un 46% de rendimiento. Finalmente por metilación y posterior bromación y dehidrobromación se obtiene la acorenona B (VI) racémica con un 55% de rendimiento.

En la segunda síntesis, Wolf y colaboradores obtuvieron 4-epi-acorenona B (LXXXV), según se esquematiza en la figura 8<sup>27</sup>.

De manera análoga a la síntesis de la acorenona B (VI)<sup>26</sup>, se trata una mezola cis:trans (7:3) de 2-metil-5-isopropilciclopentanona (XLVIII) con el reactivo de Grignard derivado del 5-bromo-1-penteno, obteniéndose el alcohol terciario LXXVI, el cual al ser tratado con ácido fórmico 98%, a temperatura ambiente, da una mezola de cuatro productos. Los dienos LXXVII y LXXVIII se separan de los formiatos LXXIX y LXXX por destilación fraccionada. Estos últimos se saponifican y oxidan a una mezola de las cetonas LXXXI (19%), LXXXII (56%) y LXXXIII (15%), con un ren-



Reactivos: a,  $H_2C=CH-CH_2CH_2CH_2MgBr$ ; b,  $HCOOH$  98%; c, HOK; d,  $CrO_3$ ; e, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol y posterior cromato-  
 grafia; f,  $Br_2$ ; g,  $BrLi$ ,  $CO_3Li_2$ , DMF; h,  $Ime$ ,  $t-BuOK$ .

Figura No 8.

dimiento global del 90%.

Los dienos LXXVII y LXXVIII tratados con ácido fórmico 98% y posterior saponificación y oxidación conducen a las cetonas LXXXI, LXXXII y LXXXIII en proporción similar a la de los formiatos.

Los tres componentes ceto<sub>2</sub>os se separan por cromatografía en placa preparativa de sus acetales con neopentiglicol. El producto principal es LXXXII (36%), el cual posee la configuración deseada. Por bromación, dehidrobromación y metilación de LXXXII se obtiene la 4-epiacoronona B (LXXXV).

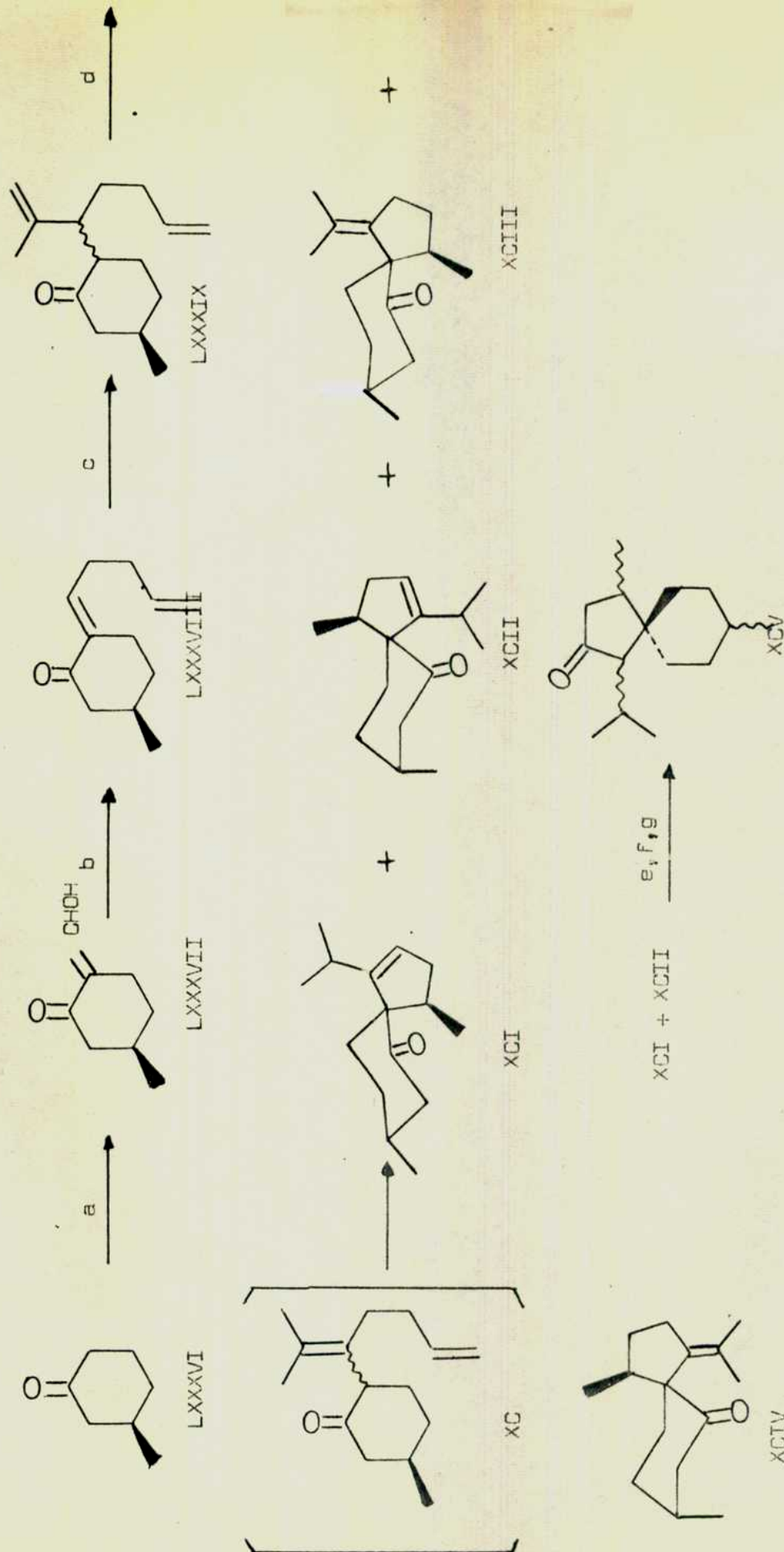
#### Síntesis N° 7:

Conia y colaboradores desarrollaron un método de termociclación para la obtención de compuestos espiránicos, que fue aplicado a la formación del esqueleto acoránico<sup>29</sup>. Los pasos involucrados se resumen en la figura 9.

El intermediario clave de este esquema es la cetona LXXXIX, la cual se prepara a partir de la (+)-3-metilciclohexanona (LXXXVI) con un 30% de rendimiento<sup>30</sup>. Cuando la cetona LXXXIX se calienta a 220°C durante 36 horas, se isomeriza a la cetona XC, la cual por un reordenamiento ulterior conduce a cuatro espirocetonas XCI-XCIV. Para establecer la estructura de las dos primeras se las transforma en un isómero de la acorona natural (XCV).

Pese a que en esta secuencia no se sintetiza ningún producto





Reactivos: a,  $\text{HCOOEt}, \text{HNa}$ ; b,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$ ; c, bromuro de isopropenilmagnesio,  $\text{ICu}$ ; d,  $220^\circ\text{C}$ , 36 hs; e,  $\text{B}_2\text{H}_6$ ; f,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; g,  $\text{CrO}_3$ .

Figura No 9.

natural, la termociclación de LXXXIX es una forma atractiva de obtener el esqueleto acorámico.

#### Síntesis N° 8:

En la figura 10 se ilustra un camino similar, que también involucra un reordenamiento térmico, empleado por Oppolzer en la síntesis de (+)- $\beta$ -acorenol (XI)<sup>31</sup> y de acorenona B (VI)<sup>32</sup>.

La alquilación del 1-ciclohexenil acetato de etilo con 1-bromo-3-buteno da lugar al éster XCVI, el cual por reordenamiento térmico conduce a una mezcla de los ésteres XCVII y XCVIII, que pueden ser interconvertidos ya sea por tratamiento con hidróxido de sodio<sup>31</sup> o con etóxido de sodio<sup>32</sup> y se pueden separar por cromatografía en silicagel.

La oxidación alílica<sup>33</sup> del isómero XCVII conduce a la espirocetona XCIX, la cual al ser tratada con metil litio y posterior tratamiento de la mezcla resultante con clorometilmetiléter conduce al metoximetiléter. Este por termólisis se reordena al éster CI, el cual al ser tratado con exceso de metil litio conduce al (+)- $\beta$ -acorenol (XI), el que por deshidratación se convierte en (+)- $\beta$ -acoradieno (VIII).

En cambio, tratando el éster XCVIII<sup>32</sup>, con un exceso de metil litio, se puede efectuar luego una deshidratación regioselectiva del alcohol crudo para obtener el isopropenilespirodeceno CII con un 95% de rendimiento a partir de XCVIII. Este, por hidrogenación selectiva conduce al isopropilespirodeceno CIII, el cual por oxidación alílica da la ciclohexenona CIV. La  $\alpha$ -acetoxilación de esta última conduce a una mezcla de



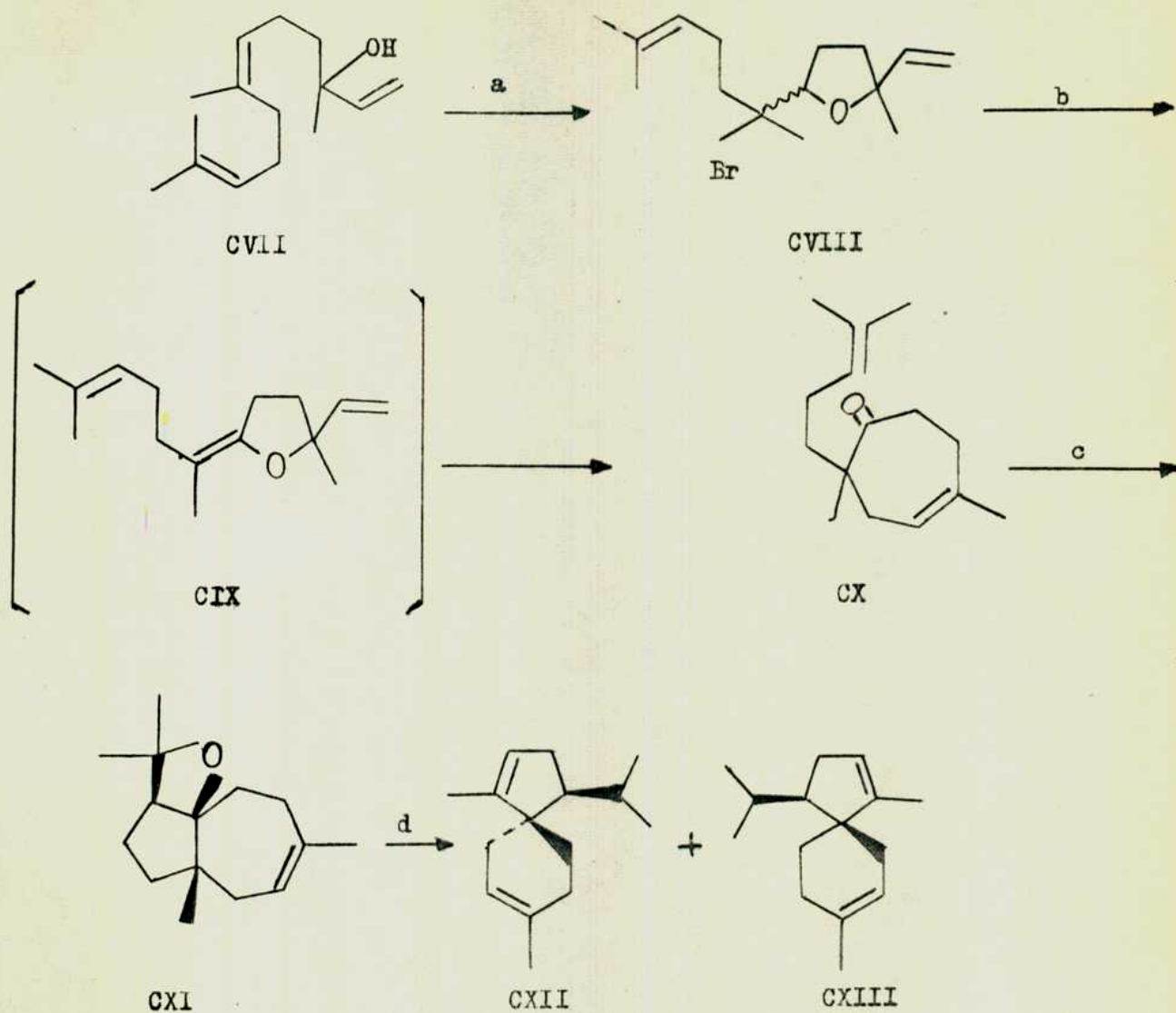


acetatos epímeros, los que por adición de exceso de metil litio da la mezcla de dioles CV. Finalmente, la deshidratación de esta mezcla da la (+) acorenona B (VI) con un 57% de rendimiento.

#### Síntesis N° 9:

Otro ejemplo en el que se obtiene un precursor del sistema (4,5) espiránico por reordenamiento térmico se ilustra en la figura 11<sup>34</sup>.

Por reacción del nerolidol (CVII) con N-bromosuccinimida se obtiene el 2-metil-2-vinil-5-(2-bromo-6-metil-hept-5-en-2-il)-tetrahidrofurano CVIII con rendimiento elevado (98%). Esta bromación oxidativa, altamente selectiva, tiene como antecedente en el campo de los terpenos, su aplicación en la ciclación de escualeno<sup>35</sup> y del linalool<sup>36</sup>. El derivado del tetrahidrofurano CVIII fue dehidrobromado y el alilviniléter intermedio (CIX) sufre de inmediato un reordenamiento sigmatrópico (3,3) para dar 2,5-dimetil-2-(4-metilpenten-3-enil)-ciclohept-4-enona (CX). Esta última cetona por tratamiento con cloruro stánnico se cicla al oxetano CXI el cual con hidruro de aluminio y litio y tricloruro de aluminio produce una contracción del ciclo para dar acoratrieno (CXII) con un 70% de rendimiento y acoradieno CXIII como producto minoritario (7%). La prueba final de la estructura del acoratrieno CXII se obtuvo mediante su transformación en medio ácido al cedreno.



Reactivos: a, NBS,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; b, colidina  $120^\circ\text{C}$ ; c,  $\text{Cl}_4\text{Sn}$ ; d,  $\text{H}_4\text{AlLi}-\text{Cl}_3\text{Al}$  1:2.

Figura 11

## Síntesis N° 10:

Lange y colaboradores consideraron la posibilidad de realizar una síntesis fotoquímica del esqueleto de acorano, según la secuencia de reacciones indicadas en la figura 12<sup>37</sup>.

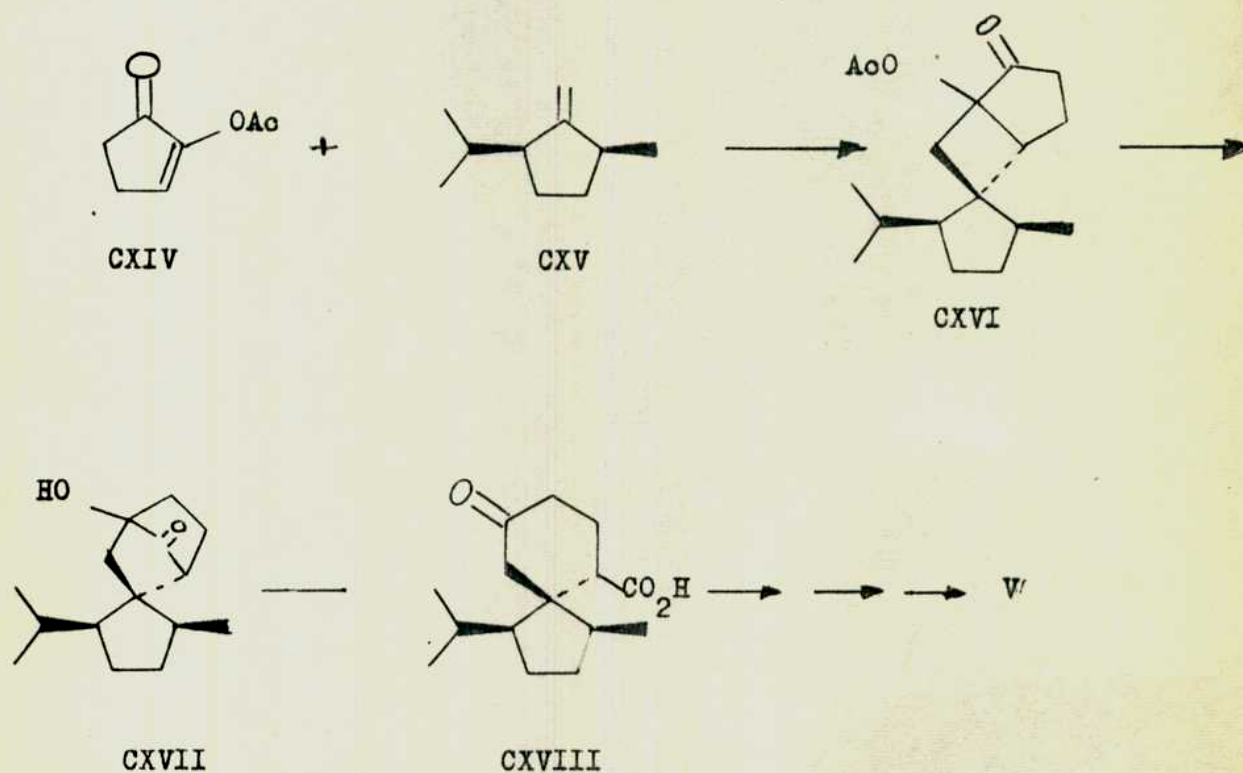


Figura N° 12.

Según trabajos de reacciones fotoquímicas entre CXIV y olefinas; previamente aparecidos en la literatura<sup>38</sup>, la cicloadición fotoquímica de 2-acetoxi-2-ciclopentanona (CXIV) debería suceder por el lado menos impe-

dido del metilenciclopentano CXV. La hidrólisis y reordenamiento catalizados por base de CXVI, seguido por una ruptura oxidativa de la cetona CXVII para dar el cetoácido CXVIII también deberían tener lugar de acuerdo con experiencias previas<sup>38</sup>. La conversión del cetoácido CXVIII a acorenona V ocurriría mediante una serie de reacciones comunes (esterificación, metilación, bromación, dehidrobromación, y decarboxilación hidrolítica).

Teniendo en cuenta esta proposición, Lange y colaboradores decidieron realizar dicha secuencia de reacciones usando metilenciclopentano CXIX como modelo<sup>37</sup>. La reacción fotoquímica entre CXIV y CXIX conduce a una mezcla de productos, los que se indican en la figura 13. Aunque se puede anticipar que la cetona CXX puede conducir, a través de la hidroxiketona CXXV, al sistema espiro (4.5) decano, la mezcla obtenida, en la cual ningún producto predomina, llevó a cancelar dicho proyecto.

#### Síntesis N° 11:

Una síntesis que involucra un reordenamiento fotoquímico de una espirocetona fue realizada por Ramage y colaboradores y se esquematiza en la figura 14<sup>39</sup>.

El producto de partida de esta síntesis es la (+)-3R-metilciclohexanona (LXXXVI), en la cual se protege el C-6 por formilación y subsecuente formación del derivado N-metilanilinio (CXXVIII). Por cianoetilación y posterior hidrólisis básica y esterificación, se obtiene el diéster CXXIX con un 22% de rendimiento a partir de CXXVII. La ciclación de



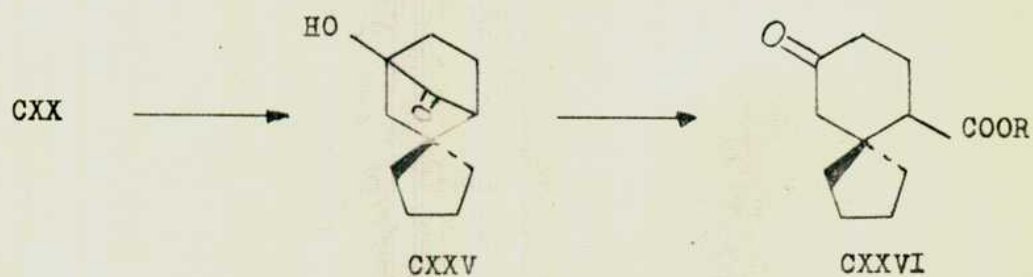
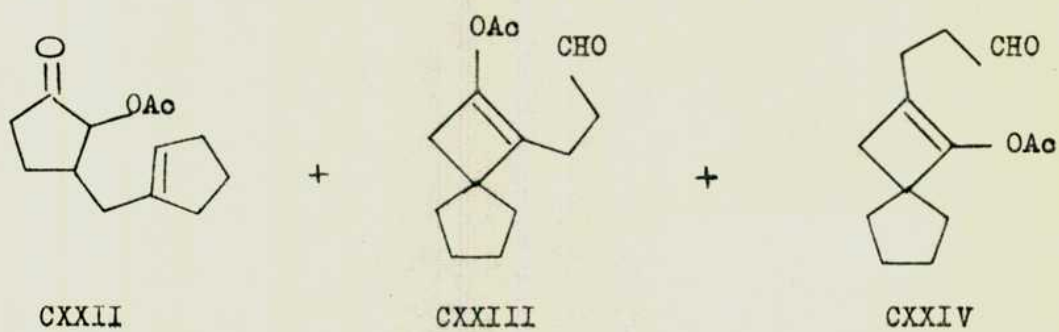
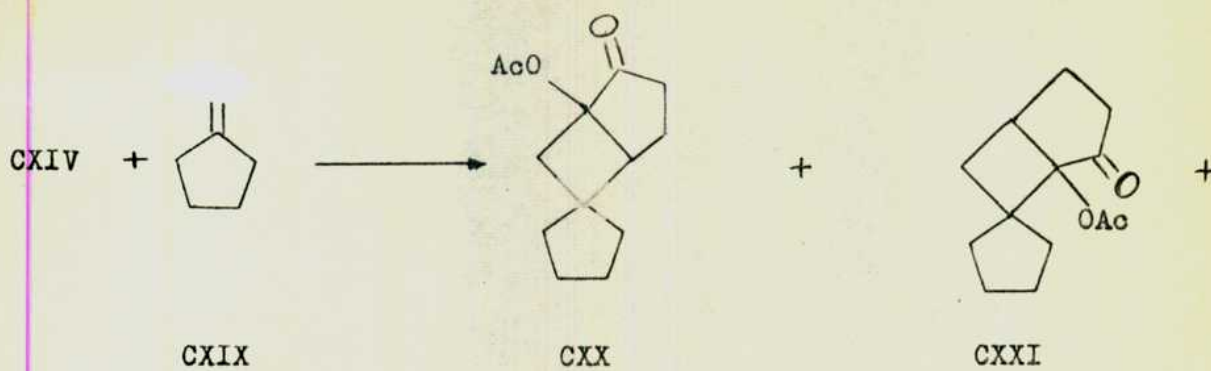
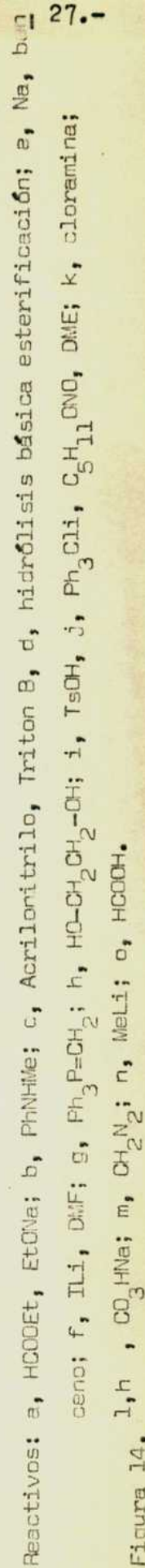


Figura N° 13.-



Dieckmann sobre este diéster, conduce al dicetoéster CXXX, el cual por decarboxilación, reacción de Wittig y posterior formación del acetal con etilenglicol conduce a una mezcla de los acetales CXXXII y CXXXIII en una relación 2:3, los cuales se separan por cromatografía, siendo el producto mayoritario el que tiene la stereoquímica deseada (CXXXIII). Por hidrólisis del acetal de CXXXIII, oximación y posterior tratamiento con cloramina, se obtiene la diazocetona CXXXIV. Esta última por fotólisis y posterior esterificación, conduce al compuesto (4,5) espiránico CXXXV, el cual con exceso de metil litio da el  $\alpha$ -acorenol XXVI. Como comprobación de la estructura de este último se lo transforma en el  $\alpha$ -cedreno (XVII) en medio ácido.

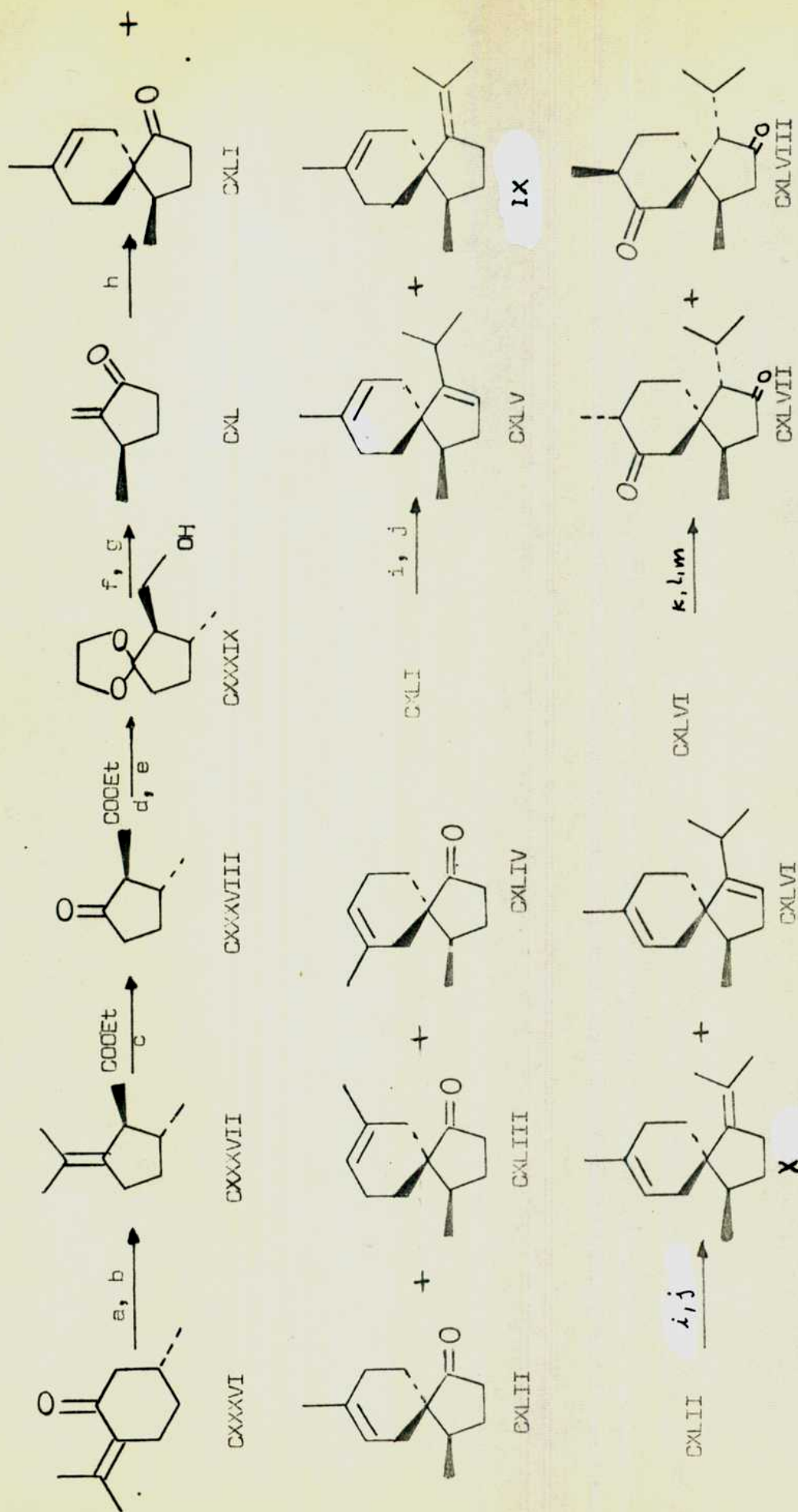
#### Síntesis N° 12:

Otra síntesis del sistema acoránico, en la cual la formación del sistema espiránico se efectúa por una reacción de Diels Alder, se muestra en la figura 1,<sup>40</sup>.

El producto elegido para la reacción de Diels Alder es el 3-metil-2-metilenciolopentanona (CXL), cuya síntesis está descripta en literatura<sup>41</sup>, usando R(+) pulegona (CXXXVI) como producto de partida. El rendimiento global de la síntesis es bajo por lo cual se intentó optimizarla. Esto se logró tratando R(+) pulegona (CXXXVI) con  $\text{Br}_2$  a  $-10^\circ\text{C}$  y luego con etóxido de sodio obteniéndose CXXXVII, el cual por ozónolisis da CXXXVIII con un rendimiento global del 57%.

Protegiendo el grupo carbonilo de CXXXVIII como etilenacetal y posterior reducción del éster, se obtiene el alcohol CXXXIX, el cual por





Reactivos: a, Br<sub>2</sub>, -10°C; b, EtONa; c, O<sub>3</sub>, -90°C; d, etilenglicol, TsOH; e, H<sub>4</sub>AlLi; f, HCl; g, DCC; h, isopreno, Cl<sub>4</sub>Sn; i, i-PrLi; j, SOCl<sub>2</sub>, piridina; k, B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>; l, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; m, CrO<sub>3</sub>.

Figura Nº 15.

deshidratación<sup>42</sup> e hidrólisis, conduce a la 3-metil-2-metilenciclopentanona CXL. Calentando esta última con exceso de isopreno en tubo cerrado, en presencia de tetracloruro de estaño, conduce a una mezcla de las espironetonas CXLI, CXLII, CXLIII y CXLIV en relación 69:27:3:1, con un rendimiento del 39%. La asignación del isómero mayoritario se realizó sobre la base de consideraciones de regioespecificidad y efectos estéricos de la reacción de Diels Alder<sup>43,44</sup>.

Las cetonas CXLI-CXIV se separaron por cromatografía líquida a alta presión y el isómero más abundante se trató con isopropilalcohol, dando una mezcla 1:1 de la cetona de partida (CXLI) y un alcohol terciario, el cual por deshidratación, conduce a una mezcla de dienos en relación 72:28, los cuales se separan por cromatografía preparativa en fase vapor a presión. El producto menos abundante resultó ser  $\alpha$ -alaskeno (VIII), comprobado por ciclación al  $\alpha$ -cedreno (XVII) en medio ácido.

De la misma manera la cetona CXLII se convierte en la mezcla de dienos X ( $\delta$ -acoradieno) y CXLVI en relación 70:30.

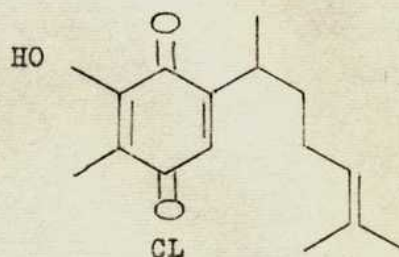
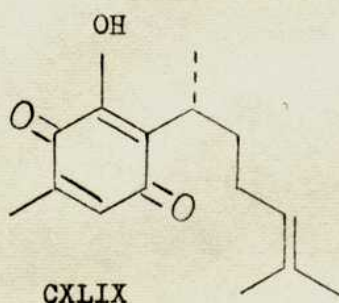
Por hidrobromación de CXLVI y posterior oxidación conduce a una mezcla 1:1 de las cetonas CXLVII y CXLVIII. Tratando esta mezcla con metóxido de sodio, se llega a una relación de equilibrio 70:30. Esta mezcla se pudo separar por cromatografía líquida preparativa. El isómero mayoritario resultó ser el enantiómero de la (+) acorona y el minoritario el enantiómero de la (-) isoacorona.

# PEREZONA Y PIPITZOLES

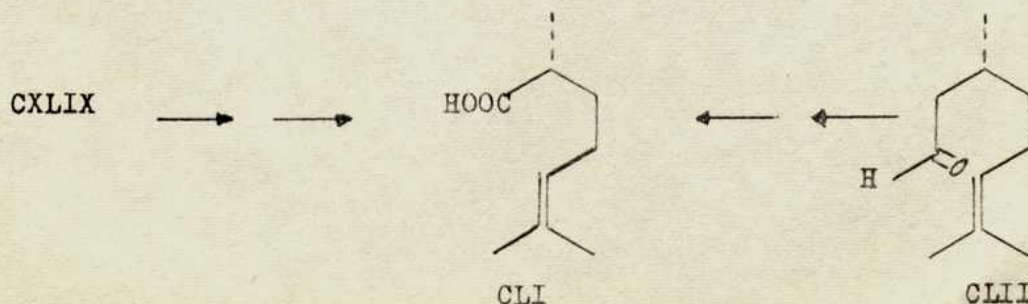
## a. Antecedentes químicos:

La perezona CXLIX, principal producto de estructura del tipo p-quinona de las especies Perezia, fue aislada por primera vez en 1852 de la Perezia adnata por Río de la Loza<sup>45</sup>.

A partir de 1855 se publicaron los primeros trabajos sobre la elucidación de la estructura de la perezona<sup>46-54</sup>, pero recién en 1935 Kögl y Boer<sup>55</sup> propusieron la estructura aceptable CL.



En el año 1954 Arigoni y Jeger<sup>56</sup> demostraron que el centro quiral de la perezona tiene configuración absoluta R, ya que el ácido dime-tilheptanoico (CLI) que se obtuvo por degradación de la perezona tiene la misma rotación específica que el ácido obtenido por oxidación del (+) citronelal (CLII).

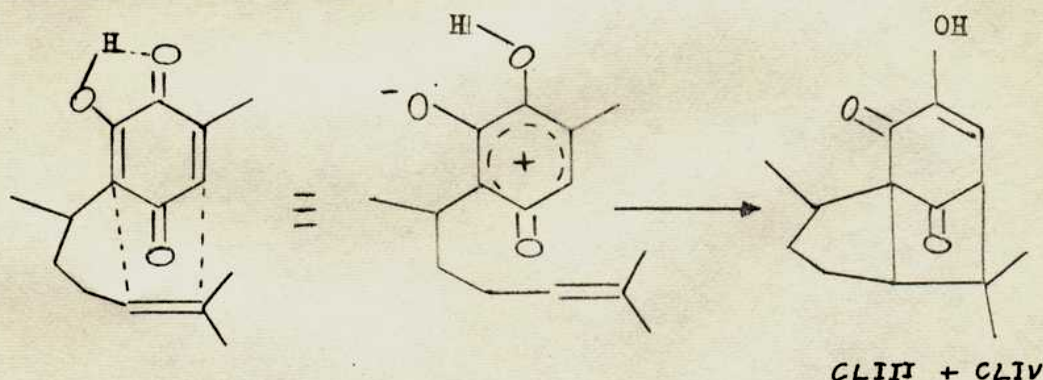




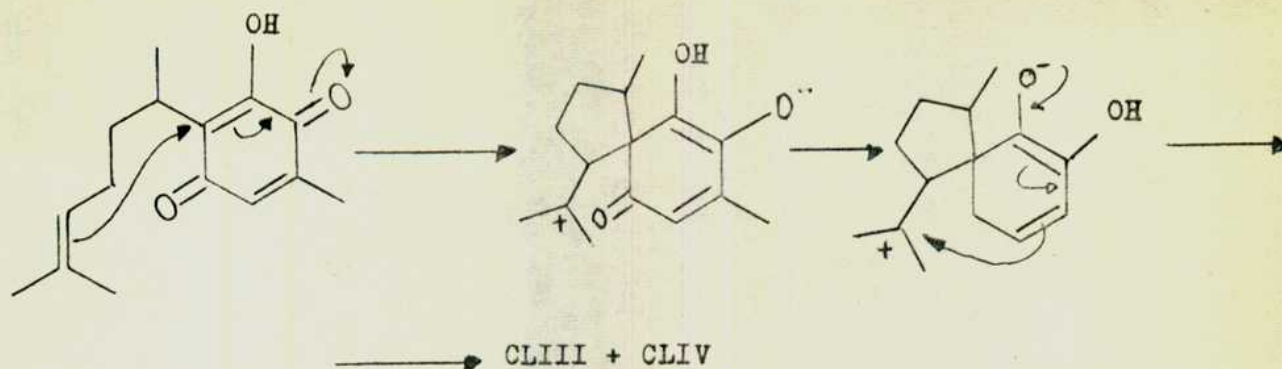
Cuando la perezona era calentada, se obtenía un precipitado blanco cristalino que se denominó pipitzol<sup>52</sup>. En el año 1965 fue posible separar de este producto dos sustancias puras que se denominaron  $\alpha$ -(CLIII) y  $\beta$ -pipitzol (CLIV).

Las estructuras de los pipitzoles fueron establecidas por medio de estudios químicos<sup>57,58</sup> y su stereoquímica determinada en base al mecanismo de ciclación<sup>59</sup>, estudios de dispersión óptica rotatoria<sup>60</sup> y de dicroísmo circular<sup>61</sup>.

La transformación de la perezona en la mezcla de los pipitzoles ha sido racionalizado por Woodward y Hoffman como una reacción de cicloadición de la clase B en la que ocurre simultáneamente un cambio sigmatrópico de orden (1,9)<sup>62</sup>.



Aunque también fue propuesto un mecanismo que involucra una reacción de Michael interna<sup>63,64</sup>.

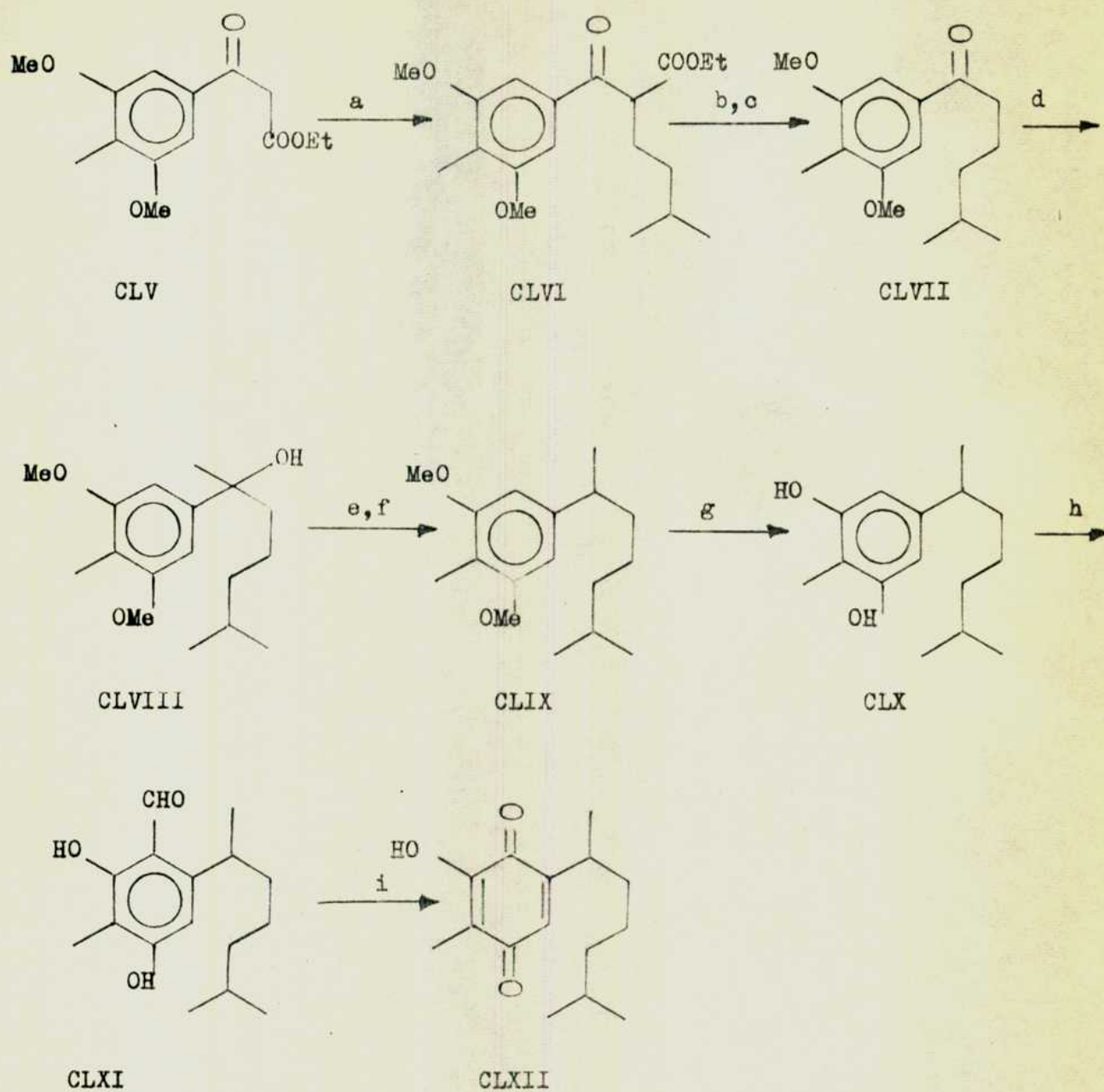


#### b. Síntesis de perezona:

La primera síntesis de la dihidroperezona (CLXII) fue realizada en 1942 por Yamaguchi<sup>65</sup>, siguiendo los pasos que se indican en la figura 16.

La condensación del  $\beta$ -cetoéster CLV con bromuro de isopentilo conduce al compuesto CLVI, el cual por hidrólisis alcalina y decarboxilación conduce a la cetona aromática CLVII. Esta última, por tratamiento con ioduro de metilmagnesio y posterior deshidratación e hidrogenación catalítica conduce a CLIX, que a tiene elaborada la cadena lateral de la dihidroperezona. Por demetoxilación de CLIX, se obtiene el difenol CLX, el cual por una condensación de Gattermann<sup>66</sup> se transforma en el aldehído aromático CLXI. Este último por medio de una reacción de Dakin<sup>67</sup>, conduce a la hidroxiquinona correspondiente CLXII. Sin embargo, las propiedades físicas del producto obtenido por síntesis diferían ligeramente de la dihidroperezona obtenida por hidrogenación de la perezona natural y este hecho fue atribuido a que se había sintetizado un material racémico, mientras que la muestra derivada del produc

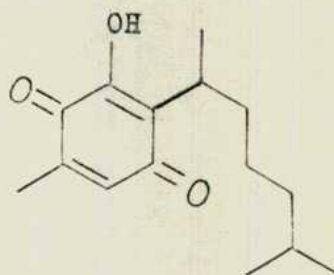




Reactivos: a, bromuro de isopentilo; b, HOK; c,  $H^+$ , calor; d,  $IMeMg$ ;  
 e, deshidratación; f,  $H_2$ , Pd; g,  $IH$ ; h,  $HCN$ ,  $Cl_2Zn$ ,  $HCl$ ;  
 i,  $H_2O_2$ ,  $HO^-$ .

Figura N° 16.

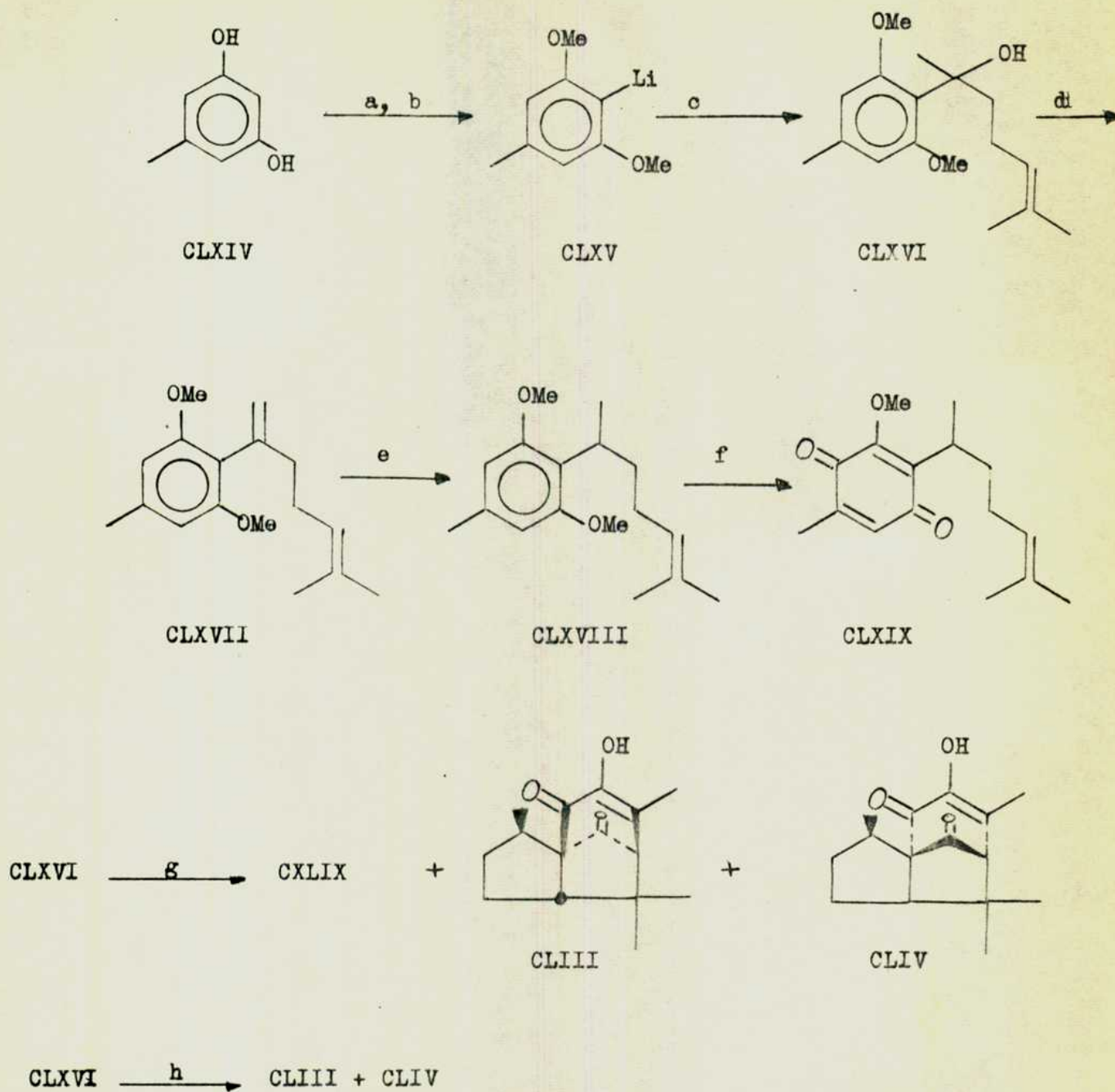
to natural era ópticamente activa. Recién en el año 1965 se demostró que la estructura de la perezona propuesta por Kögl y Boer era incorrecta<sup>68-71</sup>, siendo la estructura de la perezona CXLIX en lugar de CL y la de la dihidroperezona CLXIII y no CLXII.



CLXIII

La demostración de la estructura de la perezona fue realizada por un grupo de investigadores mexicanos quienes efectuaron la primera síntesis total de este sesquiterpeno, según se resume en la figura 17<sup>72</sup>.

Por tratamiento del citral con carbonato de potasio se obtiene la 6-metil-5-hepten-2-ona la cual se hace reaccionar con la sal de litio del 3,5-dimetoxitolueno (CLXV) para dar el alcohol terciario CLXVI. La deshidratación de este último, seguida de reducción con sodio en amoníaco líquido, da lugar al compuesto aromático CLXVIII el cual ya tiene elaborada la cadena lateral de la perezona. Por tratamiento de este último compuesto con el reactivo de Jones se obtiene la metoxiperezona CLXIX, la cual al ser tratada con ácido sulfúrico 75% da lugar a  $\alpha$ -(CLIII) y  $\beta$ -pipitzol (CLIV), los cuales pueden separarse



Reactivos: a,  $\text{SO}_4\text{Me}_2$ ; b, But-Li; c,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ; d, columna de silicagel; e,  $\text{NH}_3(1)$ , Na; f,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{SO}_4\text{H}_2$ ; g,  $\text{SO}_4\text{H}_2$  5%; h,  $\text{SO}_4\text{H}_2$  75%.

Figura N° 17.

Por cromatografía en placa. En cambio al tratar CLXIX con ácido sulfúrico 5% se obtiene la perezona (CXLIX) con bajos rendimientos, junto a las formas  $\alpha$  y  $\beta$  del pipitzol.

Posteriormente, Archer y Thomson intentaron realizar la síntesis de la perezona y dihidroperezona siguiendo un camino distinto, que se indica en la figura 18<sup>73</sup>.

La reacción de 2-metoxi-4-metilacetofenona (CLXX) con bromuro de isohexilmagnesio conduce al alcohol CLXXI, el cual se deshidrata a la olefina CLXXII. La hidrogenación del doble enlace y la demetilación conducen al 6-(1,5-dimetilhexil)m-cresol (CLXXIII). Por nitración de este último se obtiene el 6-(1,5-dimetilhexil)-4-nitro-m-cresol<sup>74</sup> (CLXXIV), el cual por reducción del grupo nitro<sup>75</sup> y posterior oxidación del anillo aromático, conduce a la benzoquinona CLXXV. Por hidroxilación, esta última conduce a una mezcla 4:1 de las hidroxiquinonas CLXII y CLXIII. La quinona CLXII se puede obtener también dinitrando<sup>76</sup> CLXXIII, y posterior reducción<sup>75</sup> del producto dinitrado CLXXVI y subsecuente oxidación del núcleo aromático.

El compuesto CLXIII resultó ser idéntico a una muestra de dihidroperezona natural y CLXII al compuesto sintetizado por Yumaguchi<sup>66</sup>. La síntesis paralela de (+) perezona a partir de 2-metoxi-4-metilacetofenona y 1-bromo-4-metilpent-3-eno no es posible a causa de la inestabilidad de CLXXVII, razón por la cual no se llevó a cabo.







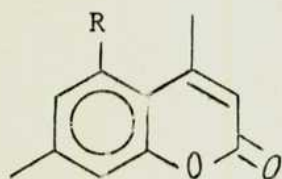
CAPITULO Nº 2

USO DE CUMARINAS COMO PRECURSORES SINTETICOS

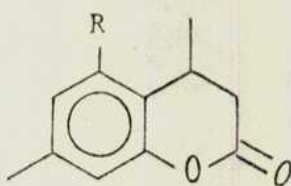
DE SESQUITERPENOS

## Resumen de las sustancias sintetizadas en esta Tesis

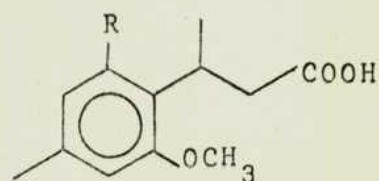
Para facilitar la lectura, la numeración de las fórmulas de este capítulo se reinicia a partir del número I. Si en el texto se menciona alguna fórmula del capítulo 1, se indica explícitamente. Los números mencionados en la parte experimental (capítulo 3), corresponden a este capítulo. Las estructuras marcadas con asterisco corresponden a sustancias nuevas.



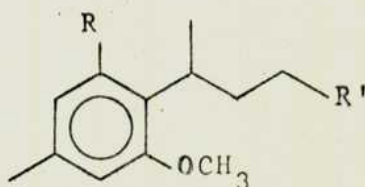
I (R=H)  
XXII (R=-OH)  
XXIII (R=-OCH<sub>3</sub>)  
XXXII (R=AcO-)



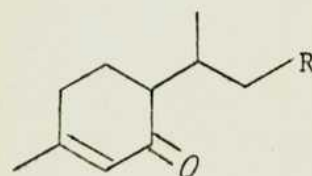
II (R=H)  
\* XXIV (R=-OCH<sub>3</sub>)



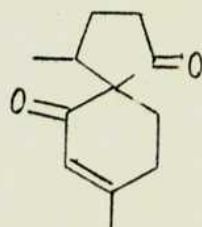
\* III (R=H)  
\* XXV (R=-OCH<sub>3</sub>)



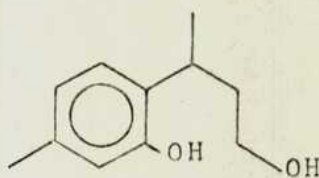
\* IV (R=H; R'=-OH)  
\* V (R=H; R'=-Cl)  
\* VI (R=H; R'=-CN)  
\* VII (R=H; R'=-COOH)  
\* XVIII (R=H; R'=-COOCH<sub>3</sub>)  
\* XXVI (R=OMe; R'=-OH)  
\* XXVII (R=OMe; R'=-Cl)  
\* XXVIII (R=OMe; R'=-CN)  
\* XXIX (R=OMe; R'=-COOH)



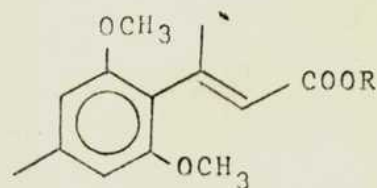
\* VIII (R=-CH<sub>2</sub>-COOH)  
\* XVI (R=-CH<sub>2</sub><sup>2</sup>-OH)  
\* XVII (R=-COOH)  
\* XIX (R=-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>)  
\* XX (R=-COOCH<sub>3</sub>)



\* IX



\* X

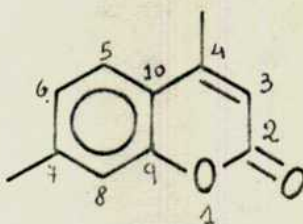


\* XXX (R=H)  
\* XXXI (R=CH<sub>3</sub>)

# I) SINTESIS DE ESPIRO (4,5)-4,8-DIMETIL-1,6-DICETO-7-DECENO

## a. Discusión del plan de síntesis:

La 4,7-dimetilcumarina (I) se eligió como eventual precursor de sesquiterpenos del tipo de los acoranos en razón de: i) se puede sintetizar fácilmente a partir de materias primas de fácil acceso, como m-cresol y acetoacetato de etilo, por medio de la reacción de Pechmann 77,78 y ii) su esqueleto carbonado y la presencia de características funcionales tales como grupos metilos en las posiciones 4 y 7 y la funcionalidad de los carbonos 2 y 9, hacen pensar que, sería factible su transformación en precursores de sesquiterpenos del tipo de los acoranos.



(I)

Según se describe en el capítulo de antecedentes, el sistema espiránico de los acoranos ha sido sintetizado por medio de cuatro métodos generales, de distinto fundamento químico, que son:

- 40.-
- 1) ciclación intramolecular.
  - 2) termociclación.
  - 3) fotociclación.
  - 4) por reacción de Diels Alder.

Los métodos de ciclación intramolecular usados, pueden agruparse según las siguientes características:

1) en medio básico:

- a) sustitución nucleofílica (Figuras 1 y 2; capítulo 1)
- b) adición interna de Michael (Figura 3; capítulo 1)
- c) a través de un enolato (Figura 4; capítulo 1)
- d) condensación aldólica (Figura 5; capítulo 1)

2) en medio ácido:

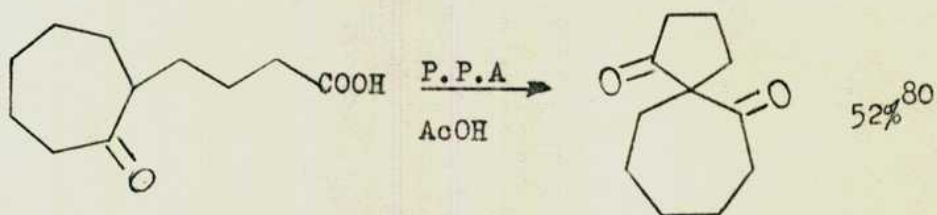
- a) en medio aprótico (Figura 6; capítulo 1)
- b) en medio prótico (Figura 7, capítulo 1)

Por otra parte, en la literatura se encuentran descritas las siguientes reacciones de ciclación intramolecular<sup>79,80</sup>, que también conducen a la formación de sistemas espiránicos:

1)

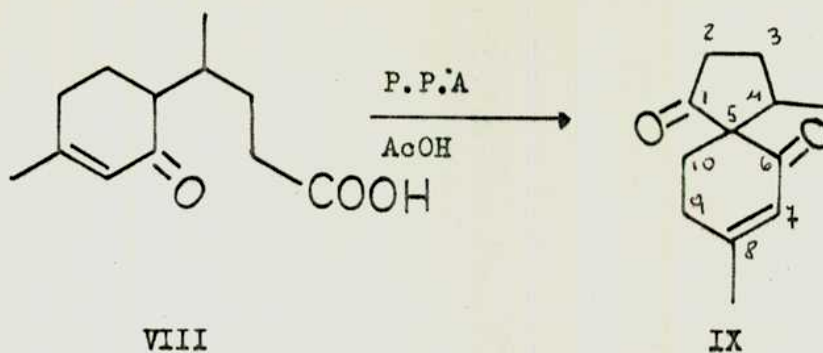


2)



Al igual que las sustancias recién descritas, el compuesto VIII es una cetona cíclica, sustituida en su carbono  $\alpha$  por una cadena alifática, fundionalizada en su extremo por un grupo carboxílico. La principal diferencia estructural entre los compuestos de las reacciones anteriores y este último está dado por el carácter insaturado del carbonilo cetónico. Pese a ello, cabría esperar que, aplicando la reacción anterior a dicho compuesto, conduzca a la formación de espirano IX.

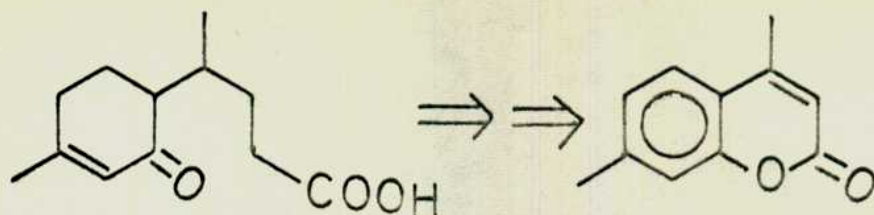




Dicho espirano puede considerarse un precursor muy cercano de los acoranos aislados de la naturaleza, ya que sin tener en cuenta por el momento su estereoquímica, posee las siguientes características en su estructura: i) presenta los metilos de los C-4 y C-8 en las posiciones correctas; ii) además, presenta funcionalizados el C-1 con un carbonilo saturado, el cual debería tener características químicas distintas al del carbonilo  $\alpha, \beta$ -no saturado del C-6. Así, la eliminación selectiva de este último y la introducción de un grupo isopropilideno en el C-1, a través de su grupo carbonilo, conduciría a la obtención del  $\gamma$ -acoradieno (IX ; capítulo 1), o su diasterómero.

En vista de la posible utilidad sintética de este espirano fueron adoptados como objetivos de esta parte del trabajo su síntesis y el análisis de su estereoquímica.

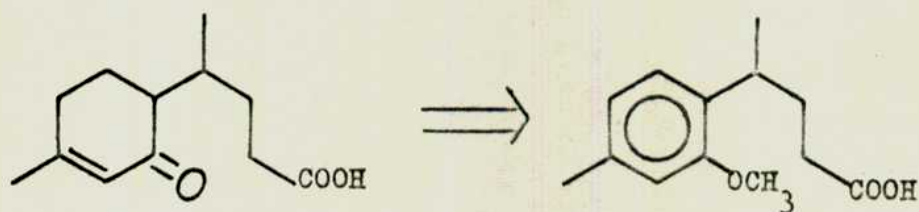
El compuesto VIII, que contiene un átomo de carbono más que la 4,7-dimetilcumarina (I), podría ser obtenido a partir de esta mediante una serie de reacciones de funcionalización y una de construcción.



VIII

I

Su estructura sugiere de inmediato la conveniencia de proceder a su síntesis por medio de una reacción de Birch<sup>81,82</sup> del compuesto aromático correspondiente (VII).



VIII

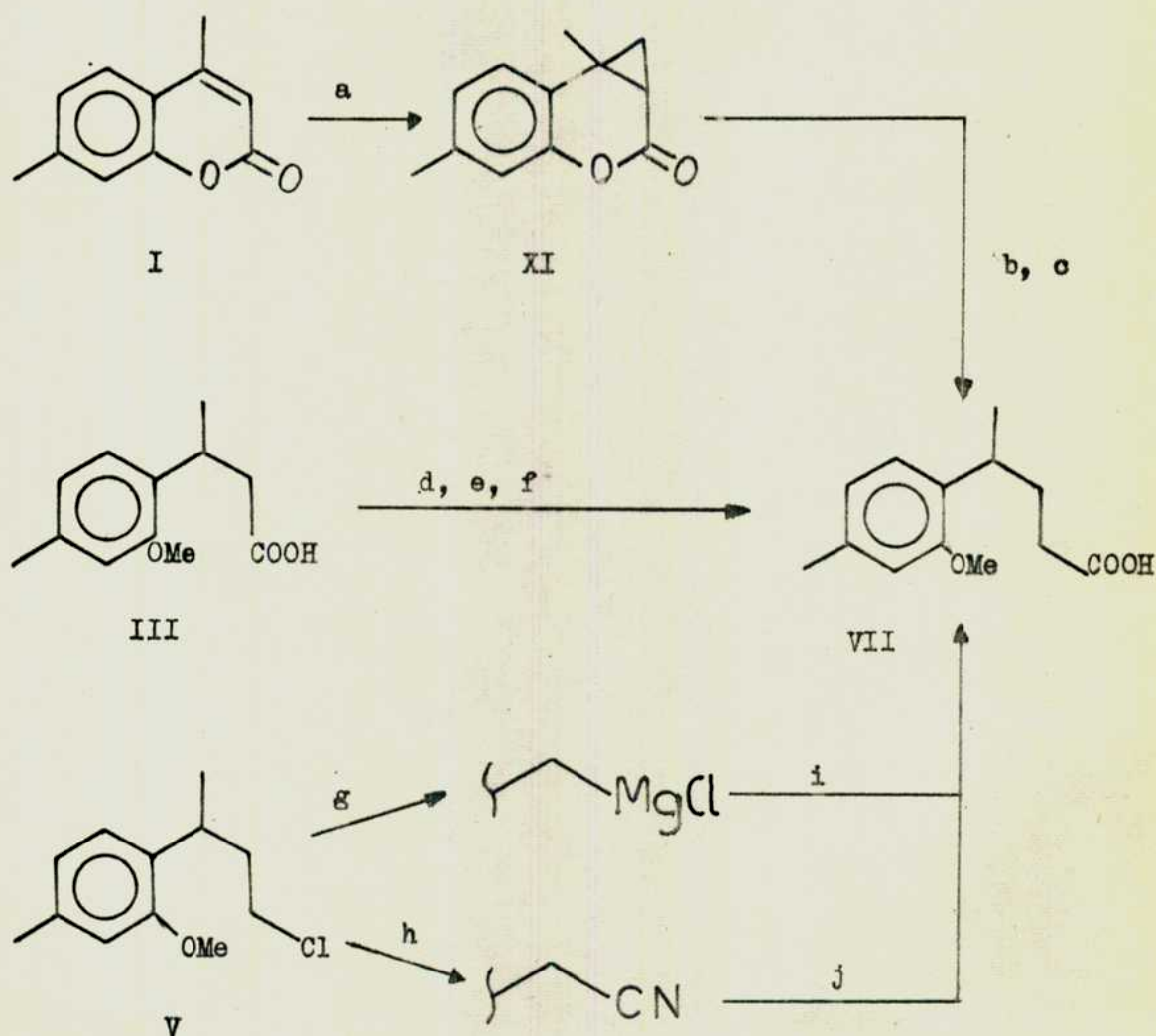
VII

Para la obtención de este último a partir de la 4,7-dimetilcumarina, es necesario formar una nueva unión carbono-carbono en lo que luego se va a transformar en la cadena lateral de VII e introducir las modificaciones funcionales adecuadas para llevar a cabo dicha reacción. La homologación deseada podría hacerse a través de algunas de las siguientes alternativas, ya que los compuestos III y V pueden obtenerse fácilmente a partir de la 4,7-dimetilcumarina:

1) Introducción de un ciclopropano en la posición 3,4 de I, posterior

tratamiento en medio ácido<sup>83</sup> y reducción.

- 2) Por medio de la reacción de Arndt-Eister<sup>84</sup>, sobre el ácido III.
- 3) Por carbonatación del correspondiente reactivo de Grignard<sup>85</sup>, derivado del halogenuro V.
- 4) Por sustitución de un halógeno por un grupo ciano<sup>86</sup>, del mismo halogenuro anterior y posterior hidrólisis<sup>101</sup>.



Reactivos: a, " $\text{CH}_2$ "; b,  $\text{H}^+$ ; c, reducción; d,  $\text{Cl}_2\text{SO}$ ; e,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; f,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ;  
g, Mg; h,  $\text{CNNa}$ ; i,  $\text{CO}_2$ ; j, hidrólisis.

Figura N° 1: Esquemas tentativos de síntesis del compuesto VII.



En resumen, el análisis retrosintético de la estructura del compuesto IX sugiere que su síntesis puede dividirse en las siguientes etapas (figura 2).

- i) ciclación intramolecular (VIII  $\rightarrow$  IX)
- ii) reducción del núcleo aromático (VII  $\rightarrow$  VIII).
- iii) homologación en un carbono (I  $\rightarrow$  VII).

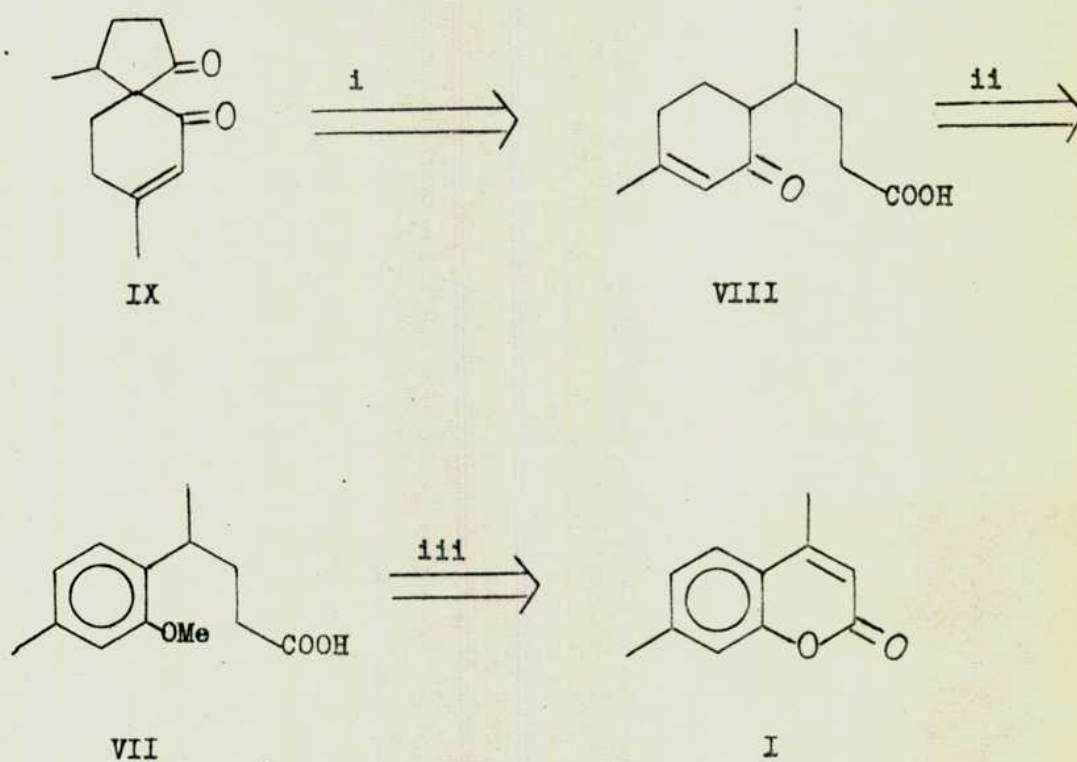


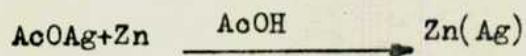
Figura N° 2: Esquema de las transformaciones sintéticas fundamentales desde I al espirano IX.

b. Síntesis del ácido 4-( o-metoxi-p-tolil) pentanoico (VII)

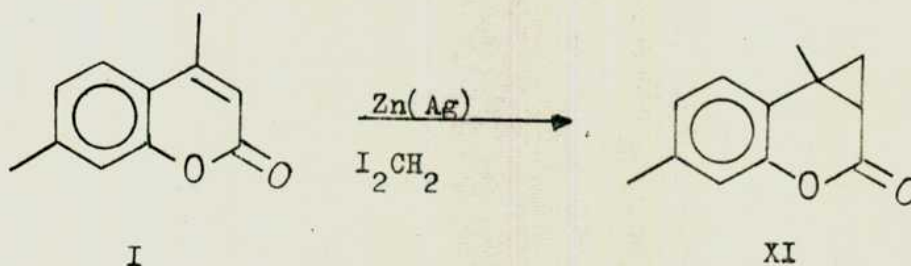
Con vistas a desarrollar este esquema sintético, se fijó como primer objetivo la síntesis del ácido pentanóico VII. Con tal fin, se trató de introducir un grupo ciclopropano entre los carbonos 3 y 4 de la 4,7-dimetilcumarina (I), para lo cual se probaron dos métodos de ciclopropanación: la modificación de Conia<sup>89</sup> a la reacción de Simmons-Smith y la ciclopropanación con iluros de azufre de Johnson<sup>90</sup>.

La primera reacción debería proceder a través de las siguientes etapas:

1)

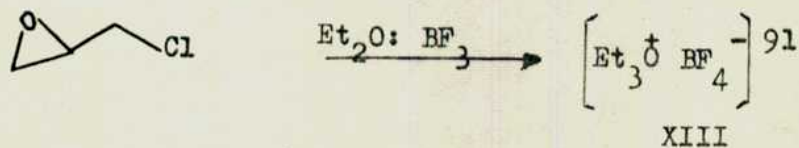


2)



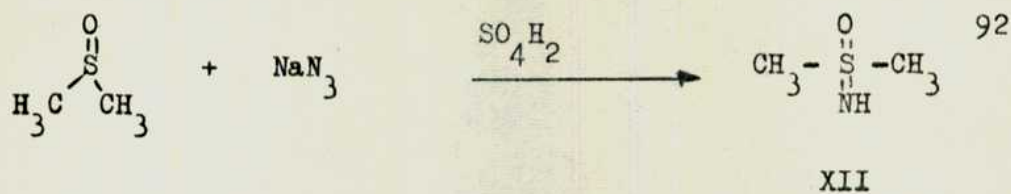
Y la segunda:

1)

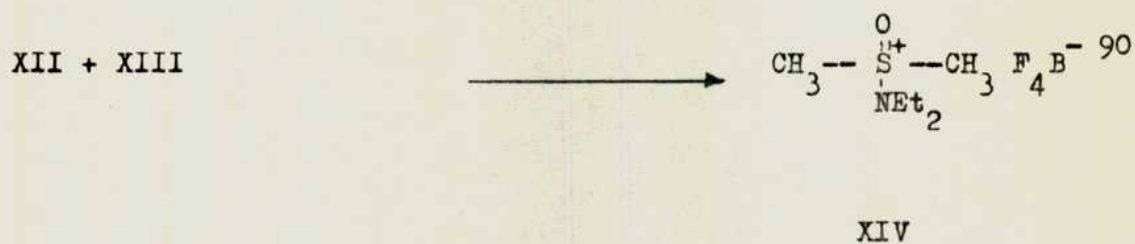




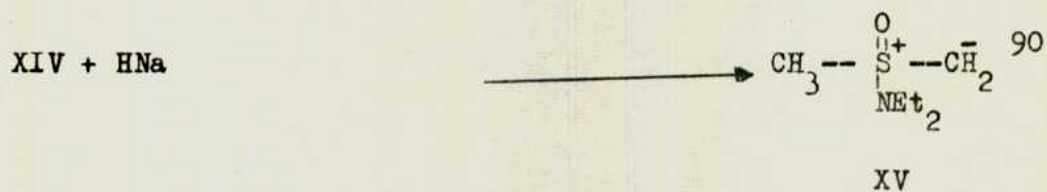
2)



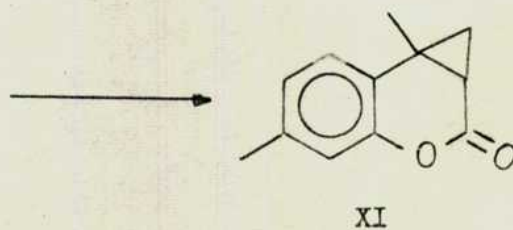
3)



4)



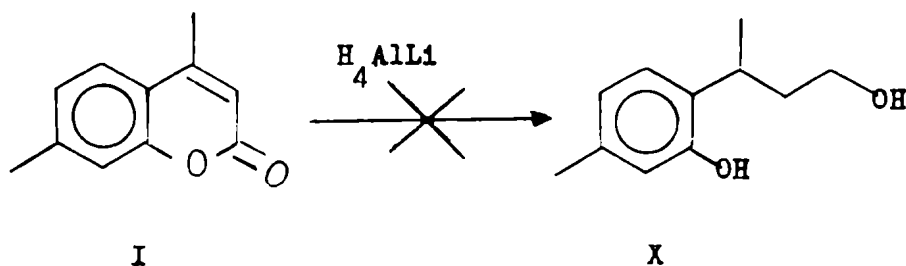
5)



Cuando se llevaron a cabo ambas reacciones de ciclopropanación, siguiendo los pasos previamente descritos, se recuperó el producto de partida inalterado.

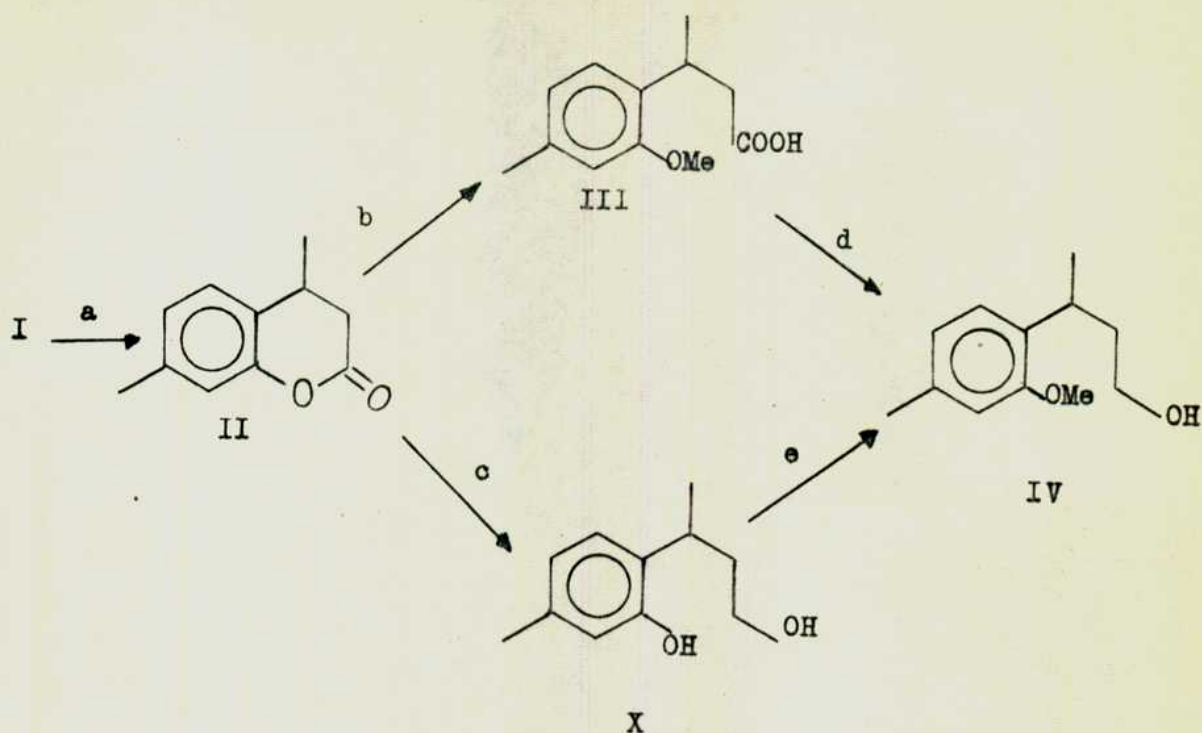
Pese a que este camino conduciría al compuesto deseado en muy pocos pasos, las dificultades en la preparación de los reactivos de ambas reacciones, sobre todo en la segunda de ellas, sumado al resultado negativo obtenido, hizo dejar de lado esta alternativa.

Posteriormente se intentó reducir la 4,7-dimetilcumarina (I) con hidruro de aluminio y litio, tratando de aprovechar que las dobles ligaduras carbono-carbono del tipo del ácido cinámico también se reducen con este reactivo<sup>87</sup>. El producto que se esperaba era el compuesto fenólico X, que tendría en el extremo de la cadena lateral un grupo hidroxilo, el cual puede transformarse de manera sencilla en el correspondiente halogenuro V. Cuando se efectuó esta reacción usando éter etílico como solvente, durante períodos de reacción prolongados, no se logró reducción total del grupo carbonilo. En cambio, cuando se usó como solvente tetrahidrofurano<sup>88</sup>, se obtuvo una mezcla de reacción compleja, de la cual no fue posible aislar ni caracterizar ningún compuesto.



En cambio, se procedió a efectuar la reducción de la 4,7-dimetiloumarina (I) en dos pasos. Primero, se redujo el doble enlace de la posición 3,4 con hidrógeno en presencia de paladio 10% sobre carbón como catalizador<sup>93</sup>, obteniéndose la 4,7-dimetil-3,4-dihidroumarina (II) con un rendimiento del 96%. Posteriormente, se redujo la lactona saturada así obtenida, con hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano<sup>94</sup>, obteniéndose el fenol X con un 90% de rendimiento. Este fenol fue posteriormente metilado en medio básico<sup>95</sup>, con el fin de bloquear dicho grupo e impedir que afecte las reacciones posteriores, obteniéndose el metilfeniléter IV con un rendimiento del 75% a partir de X.

Un método alternativo, que permite obtener el metilfeniléter IV con mejores rendimientos, se logra invirtiendo el orden en que se llevan a cabo los últimos pasos, es decir, se trata primero la lactona saturada II con sulfato de dimetilo en medio básico<sup>96</sup>, con lo que se obtiene el ácido 3-( o-metoxi-p-tolil)-butanoico (III) con un 93% de rendimiento. Por posterior reducción de este ácido con hidruro de aluminio y litio<sup>97</sup>, se obtiene 3-( o-metoxi-p-tolil)-1-butanol (IV) con un 99% de rendimiento. El rendimiento global fue en el primer caso del 67% y en el segundo del 92%. En la figura 3 se resumen estas reacciones.



Reactivos: a,  $\text{H}_2$ , Pd 10% sobre C; b,  $\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$ , HONa; c,  $\text{H}_4\text{AlLi}$ , THF; d,  $\text{H}_4\text{AlLi}$ , éter-THF; e, IMe, MeOH, HOK.

Figura N° 3: Obtención del compuesto IV.

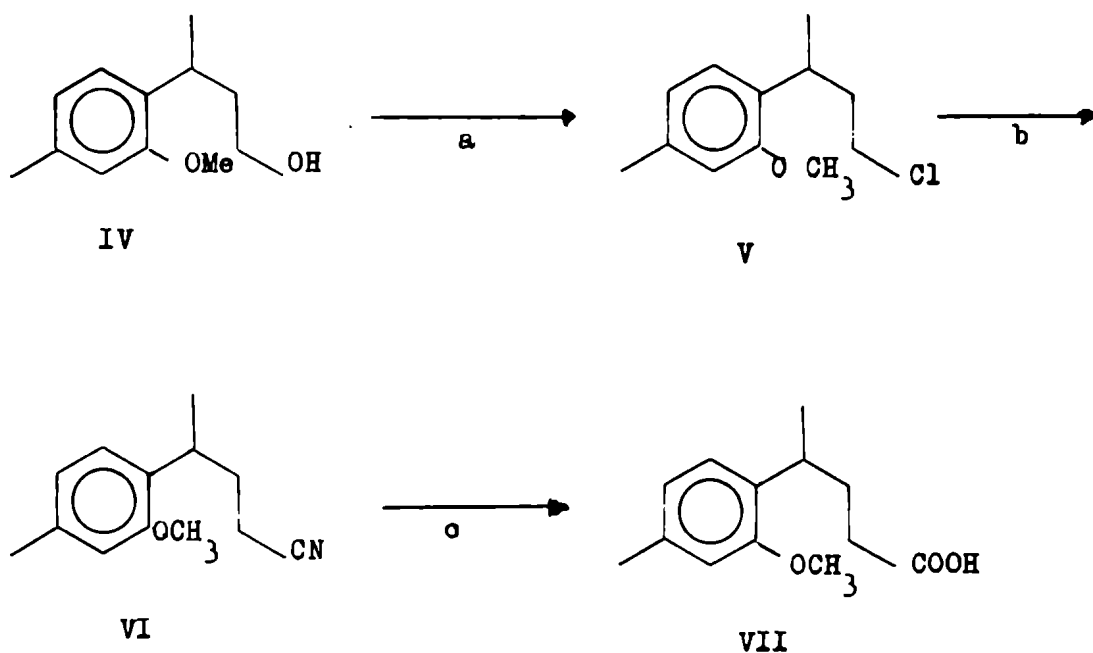
Descartado el método de homologación 1) de la figura 1, y habiendo obtenido el alcohol IV con buen rendimiento, se eligió el de cianuración (4) por su sencillez experimental y por los altos rendimientos que generalmente se obtienen.

Para transformar el alcohol primario IV en el correspondiente cloruro (V), se usó el método que emplea como reactivos trifenilfosfina y tetracloruro de carbono<sup>98</sup>. De esta manera se obtuvo el haloge-

nuro deseado con un rendimiento del 86%. Este último fue transformado en el correspondiente nitrilo con cianuro de sodio en dimetilsulfóxido 99,100, obteniéndose VI con un rendimiento del 90% a partir del halogenuro.

Pese a que la hidrólisis básica de los nitrilos es mas lenta 101 que en medio ácido 102, en nuestro caso es conveniente usar el primer método, ya que de lo contrario se hidroliza parcialmente el éter metílico 103.

De esta manera se obtuvo el ácido 4( o-metoxi-p-tolil)-pentanoico (VII) con un rendimiento del 94% en esta etapa y 65% a partir de la 4,7-dimetiloumarina (I).



Reactivos: a,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ; b,  $\text{CNNa}$ ,  $\text{DMSO}$ ; c,  $\text{HONa}$ ,  $\text{EtOH}$  90%.

Figura N° 4: Síntesis del ácido VII.



c. Reducción del sistema aromático.

Habiéndose cumplido el primer objetivo de la síntesis, la obten  
ción del ácido 4( o-metoxi-p-tolil) pentanoico (VII), el objetivo siguien  
te es la reducción de su sistema aromático. Para ello, se eligió llevar  
a cabo la transformación de VII a la correspondiente ciclohexenona VIII,  
por medio de una reducción con metales en amoníaco líquido<sup>81,82</sup>. Pese  
a que la reducción de núcleos aromáticos del tipo del anisol sustituido  
tiene un uso común<sup>104</sup>, el ácido VII no se pudo reducir completamente  
en un primer intento. En vista de los resultados negativos iniciales  
y de la conveniencia de obtener productos reducidos antes de la homolo-  
gación, ya que podrían ser usados como precursores de otros sesquiterpe-  
nos (ver página 59 ), se decidió encarar un estudio sistemático de la  
reducción de los compuestos aromáticos previamente descritos.

Se inició el estudio con la reducción de la 4,7-dimetil-3,4-di-  
hidrocoumarina (II). Llevando a cabo la reacción con sodio en amoníaco lí-  
quido y etanol absoluto como donador de protones<sup>105</sup> (Tabla 1, entrada 1), se  
obtiene un gran porcentaje del producto de partida, junto con el presumi-  
ble producto de reacción. Posiblemente, el medio fuertemente básico en el  
que se desarrolla la reacción provoque que el ciclo lactónico de la 4,7-  
dimetil- 3,4-dihidrocoumarina (II) se saponifique parcialmente y  
el producto fenólico así obtenido no se reduzca en las condiciones

de la reacción.

No se intentó reducir el compuesto fenólico X ya que en condiciones normales (1,5 M en Li) no se reduce y en concentraciones mas elevadas ( 4 a 5 M en Li) no da la ciclohexenona sino el ciclohexanol<sup>106</sup>.

Se prosiguió el estudio con el compuesto IV. En un primer intento se usó litio como reductor, éter etílico como cosolvente, t-butanol como donador de protones y una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ <sup>107</sup> (tabla 1, entrada 2). Luego de 3,5 horas de reacción se obtuvo un 59% de reducción del núcleo aromático, calculado en base al espectro de R.M.P. Debido a este resultado promisorio se trató de aumentar el porcentaje de reducción variando el tiempo de reacción. Sin embargo, como se ve en la tabla 1 (entradas 2, 3 y 4) el porcentaje de reducción varía muy poco con esta modificación. Se intentó luego aumentar el grado de reducción elevando la temperatura hasta el p.e. del amoníaco ( $-33^{\circ}\text{C}$ ). Con esto, se logró un aumento apreciable pero no la reducción total del núcleo aromático, aún luego de períodos de reacción muy prolongados (tabla 1, entradas 5, 6 y 7). Finalmente, se varió el cosolvente, usando tetrahidrofurano<sup>108</sup> en lugar de éter etílico ( tabla 1, entrada 8 ), obteniéndose una mezcla compleja de reacción de la que no fue posible aislar ningún compuesto.

Cabe destacar que lograr la reducción total del núcleo aromático es muy importante, no sólo por la conveniencia de obtener un buen rendimiento del producto buscado, sino también porque estos productos son aceites de elevado p.e., y no se pueden separar de manera efectiva de los

productos no reducidos. El producto de reducción del compuesto IV no se pudo purificar por cromatografía en columna, lográndose una muestra de pureza aceptable para su análisis por placa preparativa en silicagel.

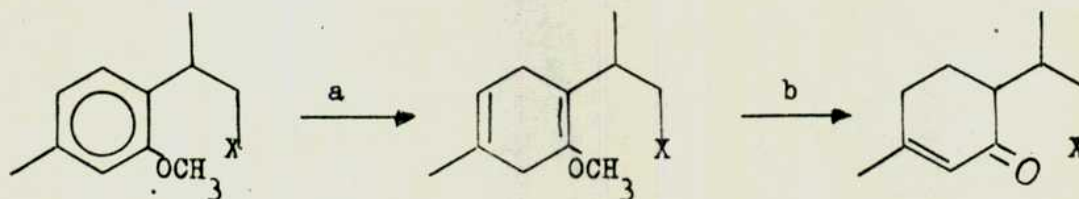
Como no se logró una reducción totalmente satisfactoria del núcleo aromático de IV, se intentó reducir el núcleo aromático de VII. En un primer intento se usó la técnica que agrega el sustrato disuelto en el donador de protones sobre el reductor disuelto en amoníaco líquido (tabla 1, entrada 9), lográndose una reducción pobre. Al incrementar el tiempo de reducción se logran porcentajes de reducción similares al caso del compuesto IV (tabla 1, entradas 2 y 11), por lo que se podría pensar que al aumentar el tiempo de reacción no se lograría reducción total del núcleo aromático. Debido a esto se modifica al mismo tiempo la temperatura y el cosolvente (tabla 1, entrada 12), con lo cual, luego de tres horas de reacción, se logra la reducción total del núcleo aromático. La masa de producto aislado corresponde a un rendimiento que varía entre el 90 y el 94%.

Estas condiciones de reacción permiten efectuar la reducción del ácido III (homólogo inferior de VII) con igual eficacia (tabla 1, entrada 13), y rendimientos comparables.

No se intentó la reducción del 3-( o-metoxi-p-tolil)-1-clorobutano (V) ni la del 4-( o-metoxi-p-tolil) pentanonitrilo (VI), ya que en el primer caso podría haber ruptura de la unión carbono-cloro, y en el segundo caso reducción del grupo ciano a amina.

El enol éter obtenido en la reducción no se aísla sino que se

transforma de inmediato en la cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada, con ácido clorhídrico 1 N, en fase heterogénea<sup>109</sup>. Si se realiza la conjugación con ácido clorhídrico en metanol o etanol, los compuestos III y VII dan sus respectivos ésteres.



III ( X= -COOH)

IV ( X= -CH<sub>2</sub>-OH)

VII ( X= -CH<sub>2</sub>-COOH)

XVII ( X= -COOH)

XVI ( X= -CH<sub>2</sub>-OH)

VIII ( X= -CH<sub>2</sub>-COOH)

Reactivos: a, Li, NH<sub>3</sub>(l), t-But OH; b, HCl, IN.

TABLA Nº 1

Reacciones de reducción del núcleo aromático de los compuestos II, III, IV, y VII, con litio o sodio en amoníaco líquido, a distintas temperaturas y con distintos cosolventes.-

Entrada	Sustrato	Cosolvente <sup>1</sup>	Reductor	Tº (°C)	Técnica <sup>2</sup>	Tiempo (horas)	Grado de reducción <sup>3</sup>	Producto
1	II	—	Na	-50 a -40	A	—	ver texto	
2	IV	éter	Li	-78	B	3,5	59%	XVI
3	IV	éter	Li	-78	B	6	60%	XVI
4	IV	éter	Li	-78	B	21	61%	XVI
5	IV	éter	Li	-33	B	14	72%	XVI
6	IV	éter	Li	-33	B	20	80%	XVI
7	IV	éter	Li	-33	B	32	92%	XVI
8	IV	THF	Li	-33	B	3	ver texto.	
9	VII	éter	Na	-78	A	—	33%	VIII
10	VII	éter	Li	-78	B	1/4	30%	VIII
11	VII	éter	Li	-78	B	3	64%	VIII
12	VII	THF	Li	-33	B	3	100%	VIII
13	III	THF	Li	-33	B	3	100%	XVII



Notas a la tabla 1

1) En todos los casos se usa amoníaco líquido como solvente.

2) Técnica A<sup>81</sup>: una vez disuelto el reductor en amoníaco líquido, se agrega el sustrato disuelto en etanol o metanol anhidro, durante un período de 1,5 a 2 horas.

Técnica B<sup>81</sup>: una vez disuelto el sustrato en el cosolvente y en t-butanol anhidro, la solución resultante se agrega gota a gota al amoníaco líquido. A la solución resultante se le agrega el reductor en pequeños trozos, durante un período de 15 a 30 minutos. Luego se mantiene el tiempo indicado en la tabla, a la temperatura elegida.

En general, la técnica B, conduce a mejores rendimientos que la técnica A<sup>81</sup>.

3) El grado de reducción, está calculado en base a los espectros de resonancia magnética protónica, comparando la integración de los protones aromáticos ( $\delta \approx 7$ ) del producto sin reducir y el protón olefínico ( $\delta \approx 6$ ) del producto reducido.

d. Síntesis del espiro (4,5)-4,8-dimetil-1,6-diocto-7-deceno.

Habiéndose logrado condiciones apropiadas para reducir el compuesto aromático VII a la ciclohexenona VIII, sólo resta la ciclación de esta última para obtener el compuesto espiránico deseado.

Cuando la reacción de ciclación intramolecular de VIII se lleva a cabo usando ácido polifosfórico<sup>79,80</sup> como agente de condensación y se analiza el producto de reacción por cromatografía, se pone de manifiesto la presencia de un solo compuesto, distinto del original. Por otra parte, los datos espectroscópicos del producto crudo de reacción resultan coherentes con la estructura esperada. Sin embargo, cuando se trata de purificar el producto obtenido, surgen problemas debido a la facilidad con que se descompone. Pese a que la masa de reacción cruda es cristalina, la misma no pudo ser recristalizada ni sublimada. Tampoco se pudo purificar por cromatografía en columna de silicagel o alúmina neutra, ni por medio de una placa preparativa, ya que en todos los casos no se pudo recuperar nada del producto de reacción crudo. En este estado, este producto es sumamente inestable al calor, lo cual se pone de manifiesto al realizar su espectro de masa. Cuando el mismo se determina a temperatura ambiente, sólo presenta tres picos importantes (ver más adelante), mientras que al hacerlo a 100°C aparece una gran cantidad de picos, muchos de los cuales tienen masas superiores al peso molecul. debido posiblemente a una poli

merización de IX con la temperatura.

El único método apropiado que se pudo encontrar para la purificación del producto crudo de esta reacción es una filtración rápida a través de una columna de carbón-celite, obteniéndose así un sólido blanco, el cual recién en esta etapa pudo ser reortalizado de éter de petróleo. Este método de purificación disminuye la eficacia de esta reacción, ya que el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 50%. Como se discute más adelante, los datos obtenidos confirman la estructura esperada.

En resumen, el precursor de aconanos deseado se obtuvo a través de 9 pasos, con un rendimiento global del 30% (figura N° 5).

e. Reducción del ácido 3-( o-metoxi-p-tolil)-butanoico (III).

Además del interés en averiguar el comportamiento de distintos sustratos aromáticos frente a la reducción con metales en amoníaco líquido, la reducción del ácido 3-( o-metoxi-p-tolil)-butanoico(III) presenta un interés especial ya que la ciclohexasenona obtenida podría ser usada como precursor de otros tipos de sesquiterpenos, como los del tipo del bisaboleno y oadinanos(figura N° 6).

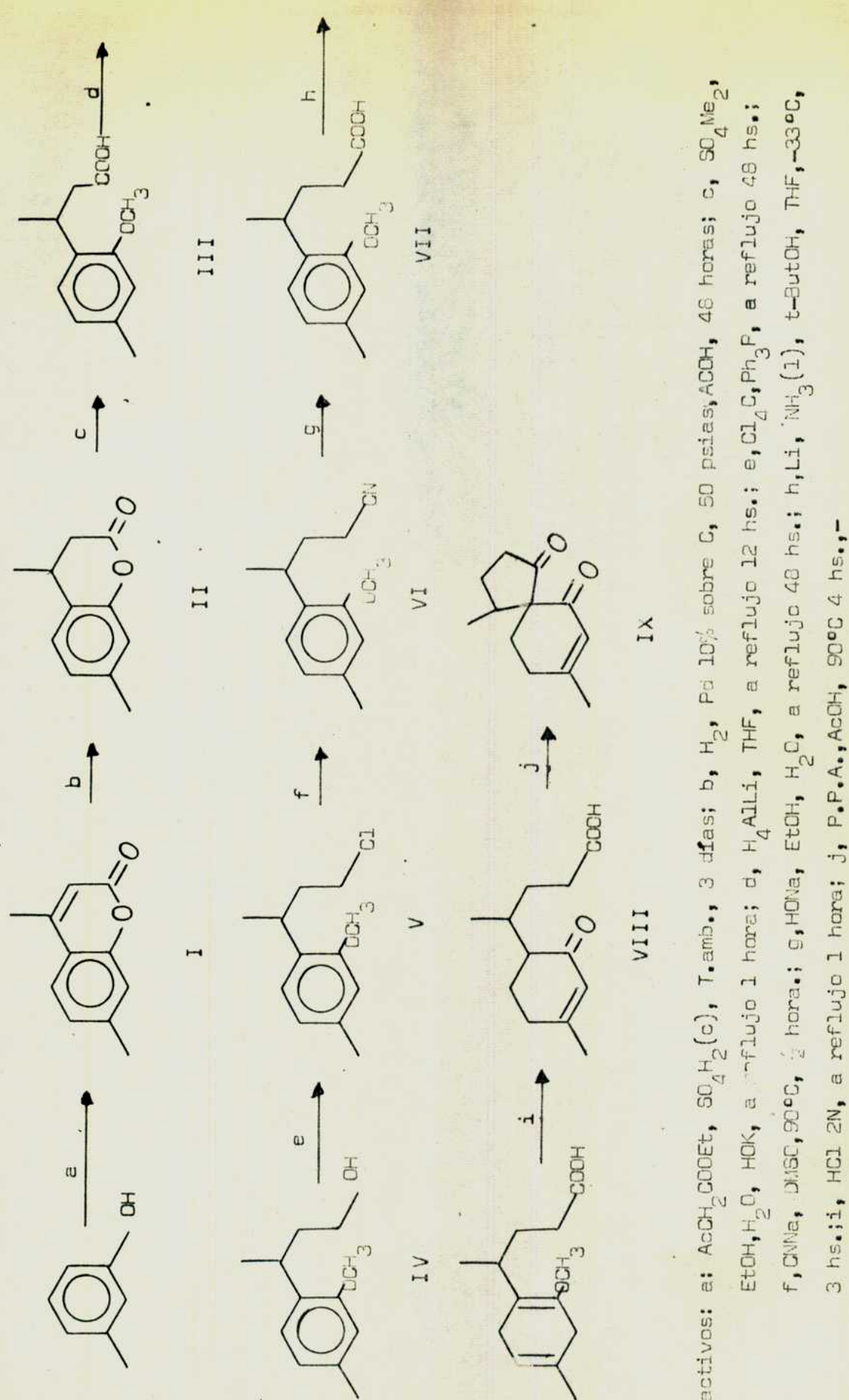


Figura No 5.

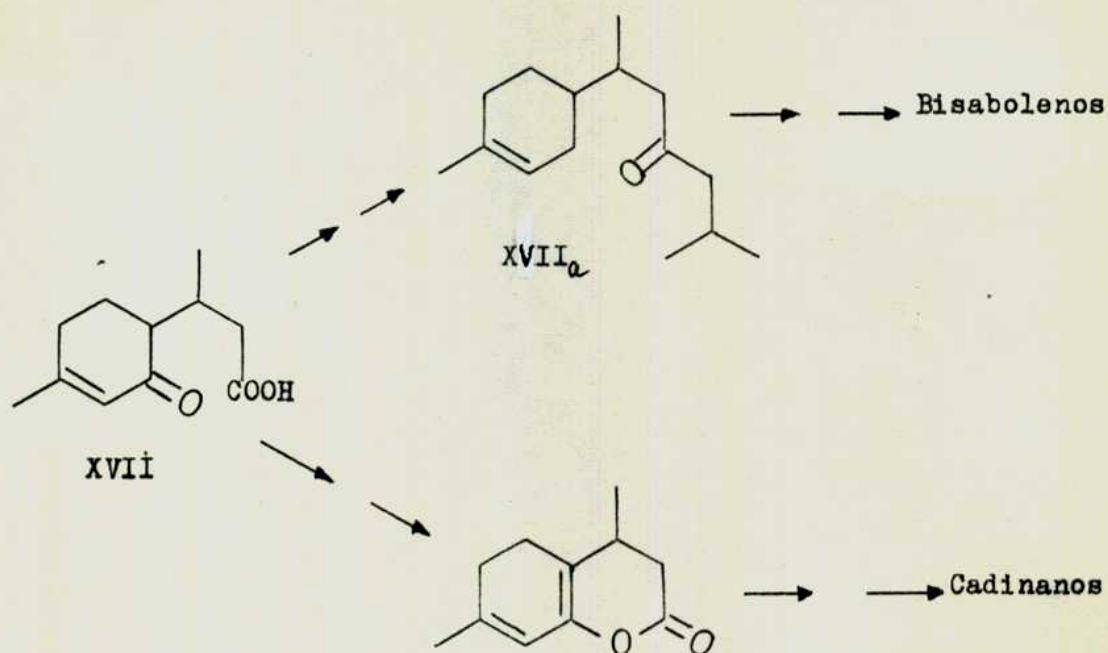


Figura N° 6: Probables caminos sintéticos hacia bisabolenos y cadinanos a partir del compuesto XVII.

Si bien esta alternativa no fue explorada, la transformación de XVII en bisaboleno parece factible ya que la cetona XVII<sub>a</sub> fué usada con éxito en una síntesis de este último<sup>110</sup>. La síntesis a partir de XVII requerirá la eliminación del carbonilo y el uso del grupo carboxilo para la obtención de la cetona XVII<sub>a</sub>. Si se conserva el grupo carbonilo, podrían obtenerse estructuras bicíclicas, del tipo del cadinano, como se indica en la figura N° 6.



f. Análisis de los espectros de resonancia magnética protónica.

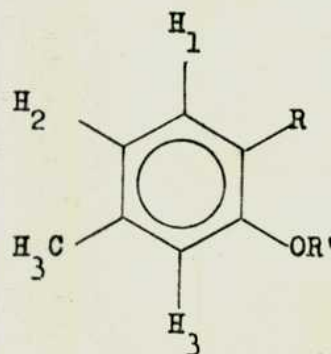
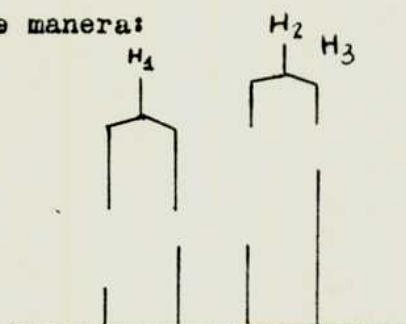
Para el análisis de los espectros de R.M.P. se los consideró en to dos los casos como de primer orden. En primer lugar se discuten los espectros de aquellas sustancias que presentan en su estructura un solo carbono asimétrico (el núcleo aromático sin reducir) y en segundo término, aquellas que presentan dos carbonos asimétricos (el núcleo aromático reducido).

Sustancias con un solo carbono asimétrico.

Se analiza en primer término la zona aromática de todas las sustancias y en segundo lugar la cadena lateral.

a) Zona aromática: a excepción de la 4,7-dimetilcumarina, cuyo espectro de R.M.P. es muy complejo en esta zona, las demás sustancias presentan un multiplete compuesto por cuatro líneas, en relación aproximada 1:2:2:4, que en un análisis de primer orden se puede racionalizar de la siguiente manera:

te manera:



Este esquema se repite en todas las sustancias dentro de este grupo, con pequeñas variaciones en el valor del desplazamiento químico ( $\delta$ ). ( Figura 8<sub>a</sub> )

TABLA N° 1

Valores de resonancia de los protones aromáticos de las sustancias II, III, IV, V, VI, VII, X y XVIII.

	$H_3$	$H_2$	$H_1$	$J_{H_1-H_2}$
II	6,88	6,95	7,18	8
III	6,70	6,77	7,08	8
IV	6,70	6,77	7,10	8
V	6,70	6,77	7,10	8
VI	6,67	6,73	7,02	8
VII	6,67	6,73	7,05	8
X	6,65	6,72	7,07	8
XVIII	6,67	6,73	7,05	8

El metilo unido al núcleo aromático resuena entre  $\delta = 2,42$  y  $2,21$  y cuando hay un metoxilo presente, este resuena entre  $\delta = 3,72$  y  $3,92$ .

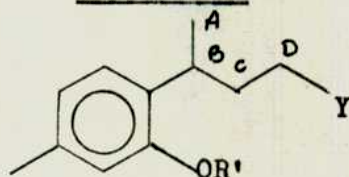
b) Análisis de la cadena lateral: el metilo unido al carbono bencílico resuena a  $\delta = 2,38$  en la 4,7-dimetilcumarina y en las sustancias con el doble enlace reducido entre  $1,28$  y  $1,22$ .

El análisis del resto de la cadena lateral es complicado por dos

factores: i) la presencia de un carbono asimétrico que hace que los dos hidrógenos del metileno unido a dicho carbono no sean equivalentes, y  
ii) la superposición de varias señales, en la misma zona del espectro.

En todos los casos los valores de  $\int$  descriptos corresponden al valor medio de los multipletes.

TABLA N° 2



	$-\text{CH}_3^A$	$\text{CH}^B$	$-\text{CH}_2^C-$	$-\text{CH}_2^D-$	Y	R'
III	1,26	3,62	2,60	----	-COOH	$\text{CH}_3$
IV	1,23	3,50	1,75	3,50	-OH	$\text{CH}_3$
V	1,22	3,32	1,95	3,32	-Cl	$\text{CH}_3$
VI	1,22	3,22	1,90	1,90	-CN	$\text{CH}_3$
VII	1,22	3,48	2,05	2,05	-COOH	$\text{CH}_3$
X	1,28	3,44	1,77	3,44	-OH	H
XVIII	1,21	3,21	2,00	2,00	-COOMe	$\text{CH}_3$

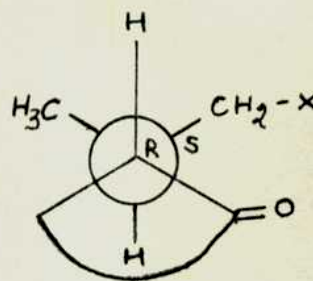
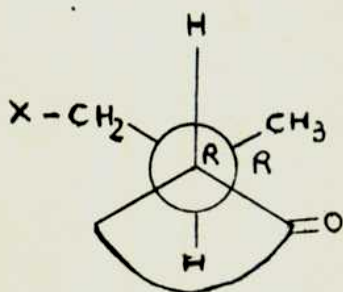
#### Sustancias con dos carbonos asimétricos.

Al determinar los espectros de R.M.P. de las sustancias con el núcleo aromático reducido se encontró que, en lugar del doblete esperado para el  $\text{CH}_3-\text{C}_3$  (sustancias XVI y XVII) y el  $\text{CH}_3-\text{C}_4$  (sustancias VIII y XIX),



aparece un triplete a  $\delta \approx 1$  (fig. 7, 8<sub>b</sub> y 9). Esto se debe a que al tener una mezcla de diasterómeros dicho metilo está afectado de manera distinta por el grupo carbonilo de la ciclohexenona, según se encuentre alejado o cercano al mismo.

En la figura 13 se representan las proyecciones de Newman para conformaciones equivalentes de los dos diasterómeros de las sustancias VIII, XVI, XVII, XIX y XX



XX (X = -COOCH<sub>3</sub>)

VIII (X = -CH<sub>2</sub>-COOH)

XVI (X = -CH<sub>2</sub>-OH)

XVII (X = -COOH)

XIX (X = -CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>)

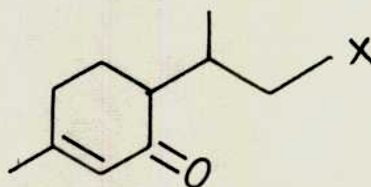


Figura N° 13: Conformaciones equivalentes en las sustancias VIII, XVI,

XVII, XIX y XX

Esta apreciación fue confirmada al obtener puro uno de los diasterómeros del compuesto XVII, observándose en su espectro de R.M.P. la aparición de un doblete a  $\delta = 0,92$  (figura 11).



El compuesto XVI es un aceite y no se intentó separar los diastereómeros. Sin embargo, se logró hacer variar el valor de resonancia del metilo del  $C_3$ , cambiando el solvente en el que se determina el espectro. En un primer caso, se determinó en  $Cl_3CD$  (figura N° 7) y luego en benceno- $d_6$  (figura N° 8). Este último solvente, debido a la anisotropía de su susceptibilidad magnética<sup>111</sup>, provoca desplazamientos apreciables en ciertas señales de resonancia, comparado con solventes no aromáticos. En el caso de metilos cercanos a carbonilos su  $\delta$  varía al pasar de  $Cl_3CD$  a benceno- $d_6$  debido a la formación de un complejo de colisión, en el cual los electrones  $\pi$  del anillo aromático interactúan con la carga parcial positiva del átomo de carbono carbonílico<sup>111</sup>. Esto se ve claramente en las figuras 7 y 8 comparando el espectro de R.M.P. determinado en benceno- $d_6$  y en  $Cl_3CD$  para el compuesto XVI. En el primer caso aparece el  $CH_3-C_3$  como triplete deformado mientras que en el segundo caso aparece como un doblete doblete reto a  $\delta = 0,69$  y a  $\delta = 0,72$ . Otra variación interesante que se puede apreciar es la transformación del triplete a  $\delta = 3,55$  ( $Cl_3CD$ ) en dos triplete, uno a  $\delta = 3,18$  y a  $\delta = 3,28$  (Benceno- $d_6$ ).

En todas estas sustancias aparece un cuarteto a  $\delta = 5,90$ , característico del protón  $\alpha$  de una cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada, correspondiente al protón olefínico partido alílicamente por el metilo y la señal correspondiente al grupo metilo sobre el carbono  $\beta$ , a valores de  $\delta$  entre 1,92 y 1,94.

Espectro de R.M.P. del compuesto espiránico IX.

Como se ve en la figura N° 12 el espectro de R.M.P. del compuesto IX es congruente con la asignación estructural, apareciendo al cuarteto a  $\delta = 5,92$  correspondiente al protón olefínico, partido alílicoamente por el metilo del  $C_8$ . Este último aparece a  $\delta = 1,98$ .

A diferencia de lo observado en los espectros de R.M.P. de los compuestos anteriores, el metilo del  $C_4$  aparece como un claro doblete a  $\delta = 0,98$ , lo cual pone de manifiesto que el producto obtenido es uno de los diasterómeros. Es de hacer notar que, por tratarse de un compuesto bicíclico, más rígido que los anteriores, el efecto del grupo carbonilo sobre el metilo debería ser, en este caso, mayor que en aquellas sustancias con cadena lateral no cíclica.

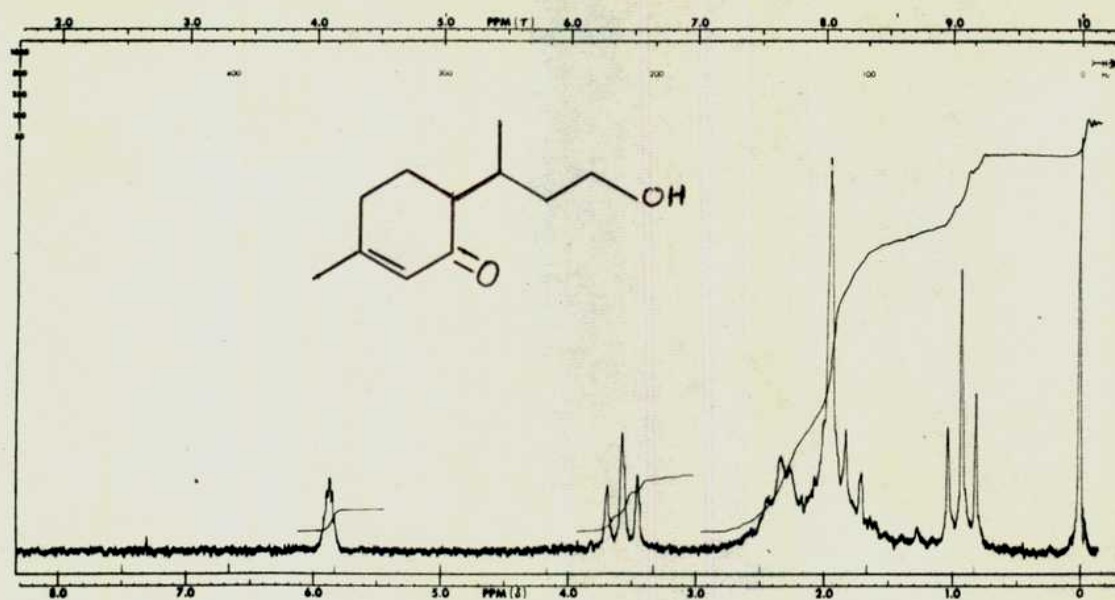


Figura N° 7: Espectro de R.M.P. del alcohol XVI determinado en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ .

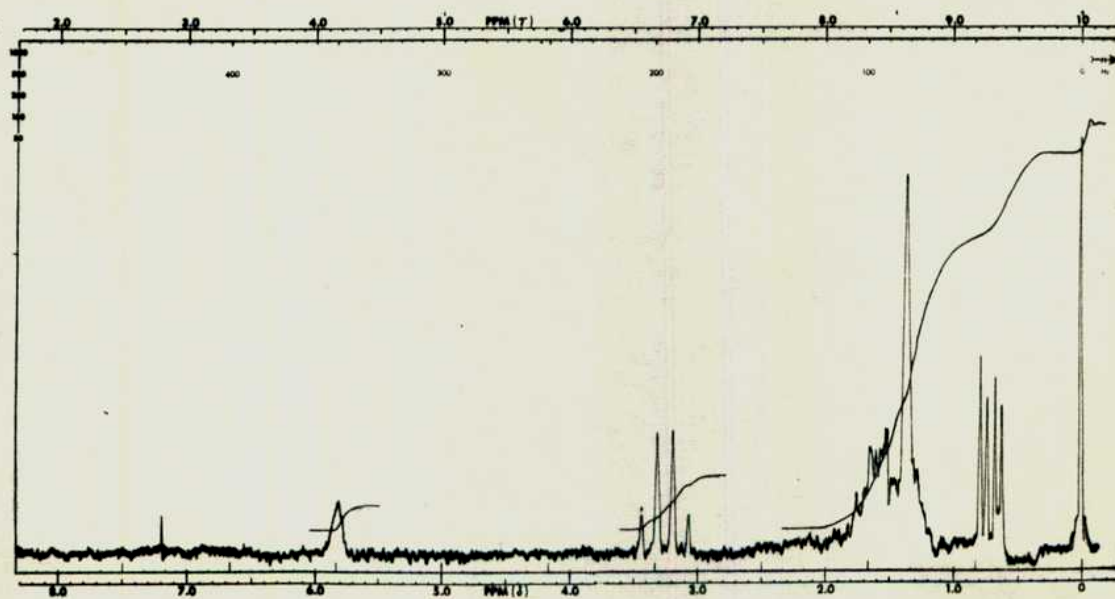


Figura N° 8. Espectro de R.M.P. del alcohol XVI determinado en Benceno- $\text{d}_6$ .

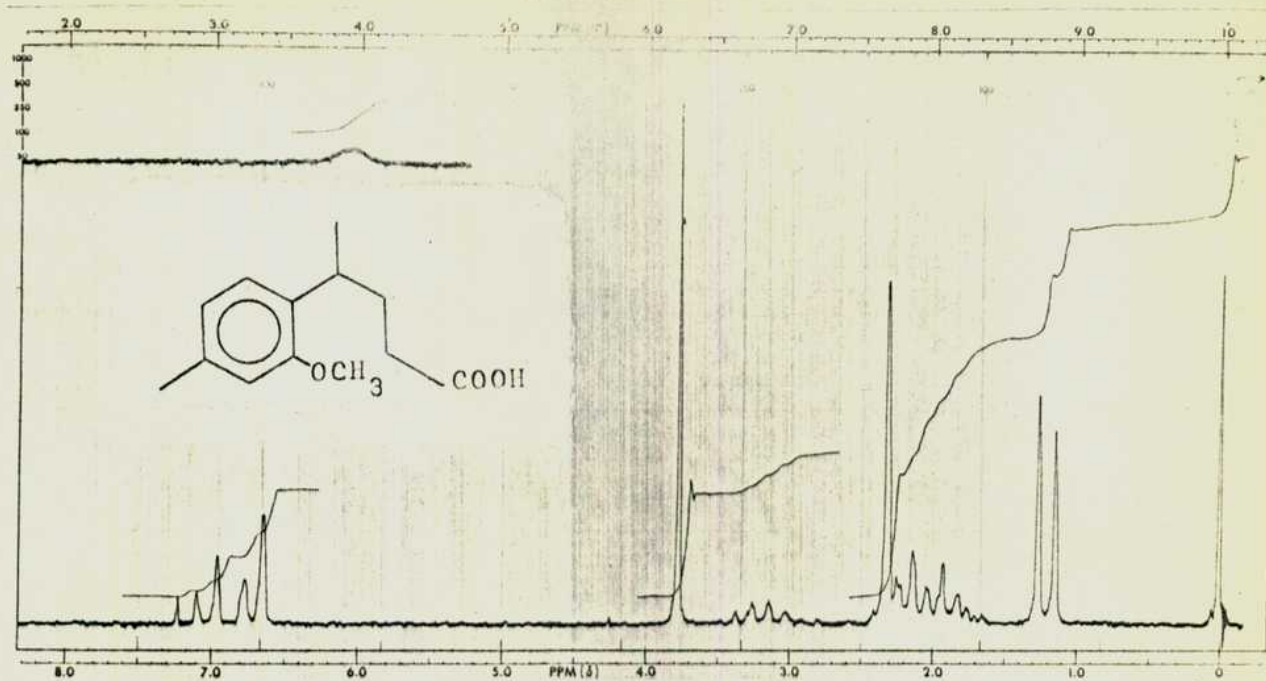


Figura N°8<sub>a</sub>: Espectro de R.M.P. del ácido 4-(o-metoxi-p-tolil)-pentanoico (VII).

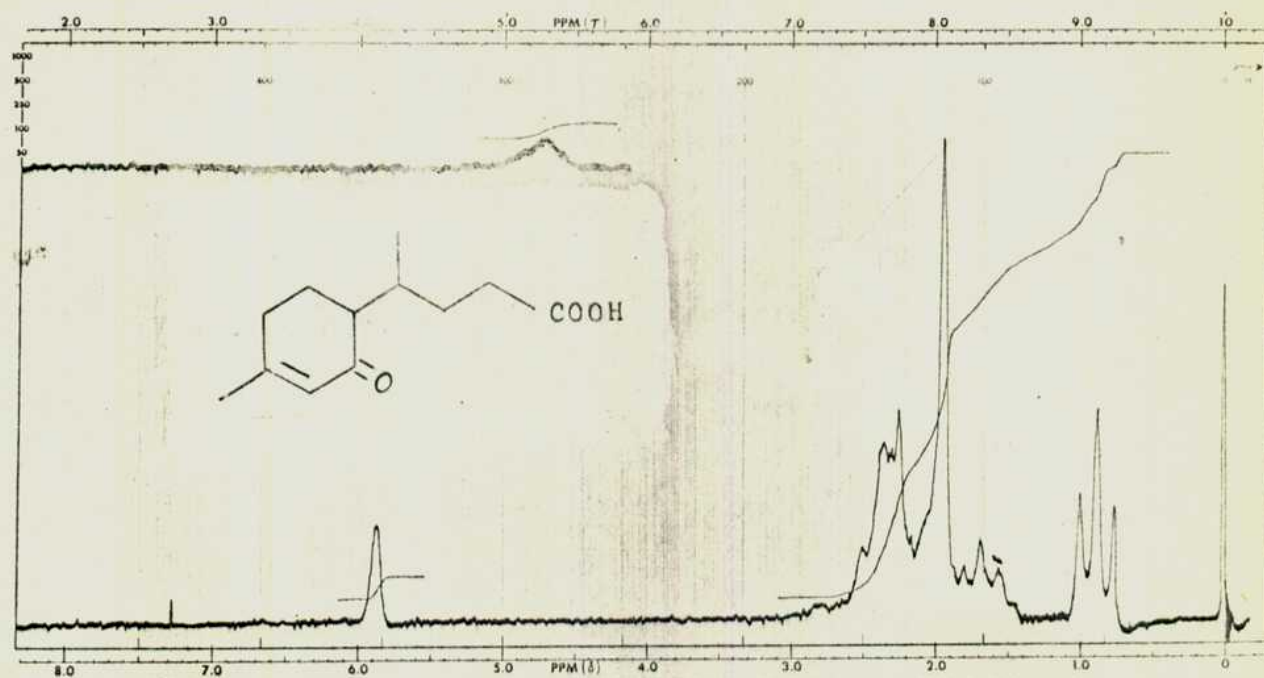


Figura N°8<sub>b</sub>: Espectro de R.M.P. del ácido 4-(3-metil-2-ciclohexenon-6-il)pentanoico (VIII).

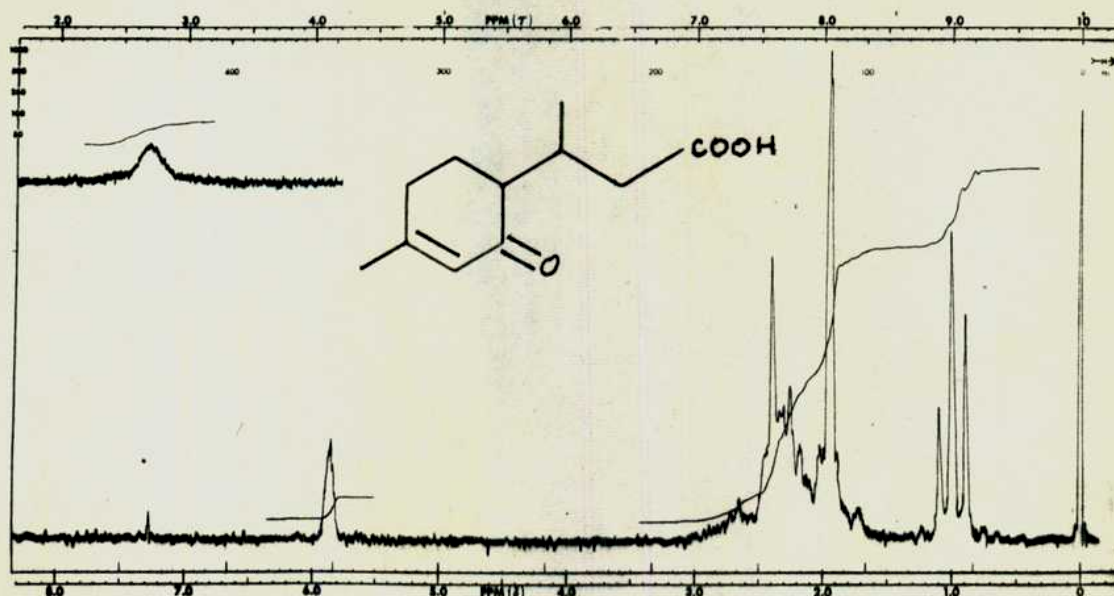


Figura N° 9: Espectro de R.M.P. de la mezcla de Diasterómeros del ácido 3-( 3-metil-2-ciclohexenon-6-il)-butanoico (XVII).

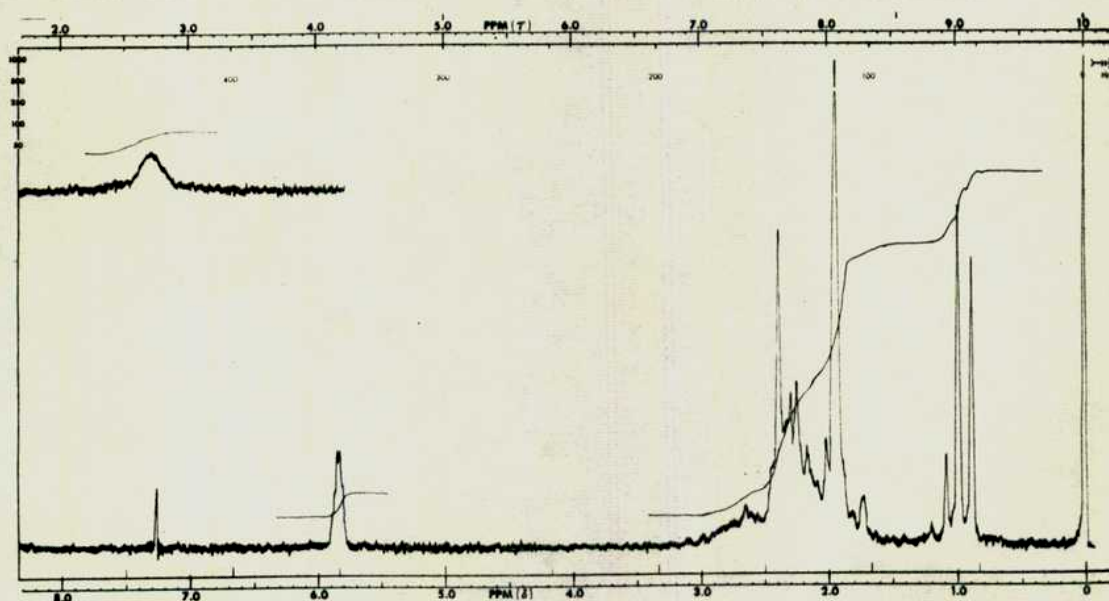


Figura N° 10: Espectro de R.M.P. de la mezcla de Diasterómeros del ácido 3-( 3-metil-2-ciclohexenon-6-il)-butanoico enriquecido en un isómero.



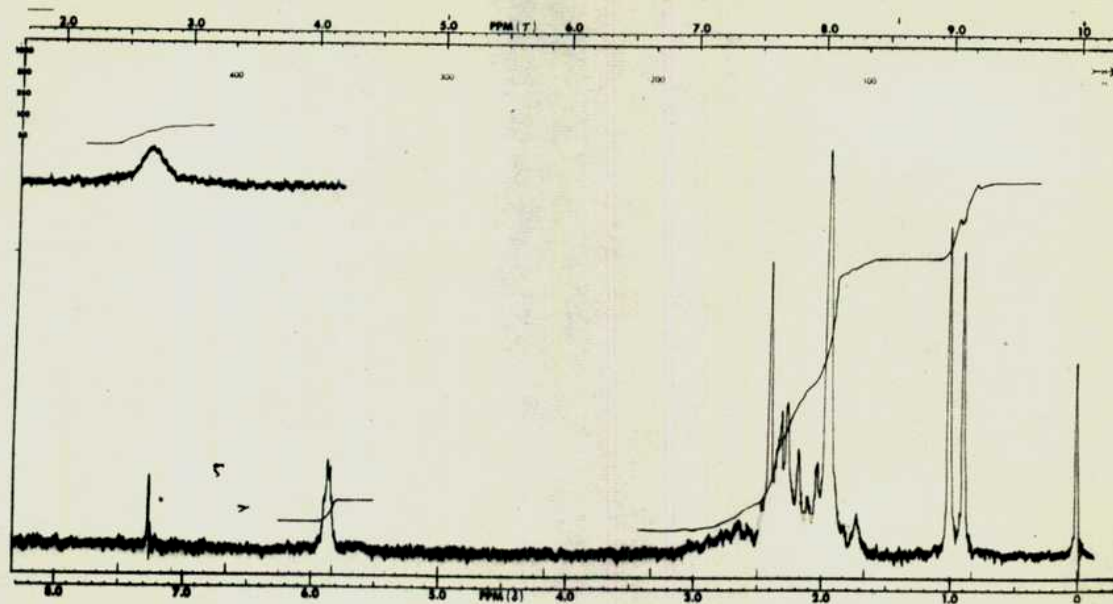


Figura N° 11: Espectro de R.M.P. de un isomero puro del ácido 3-(3-metil-2-ciclohexenon-6-il)-butanoico (XVII).

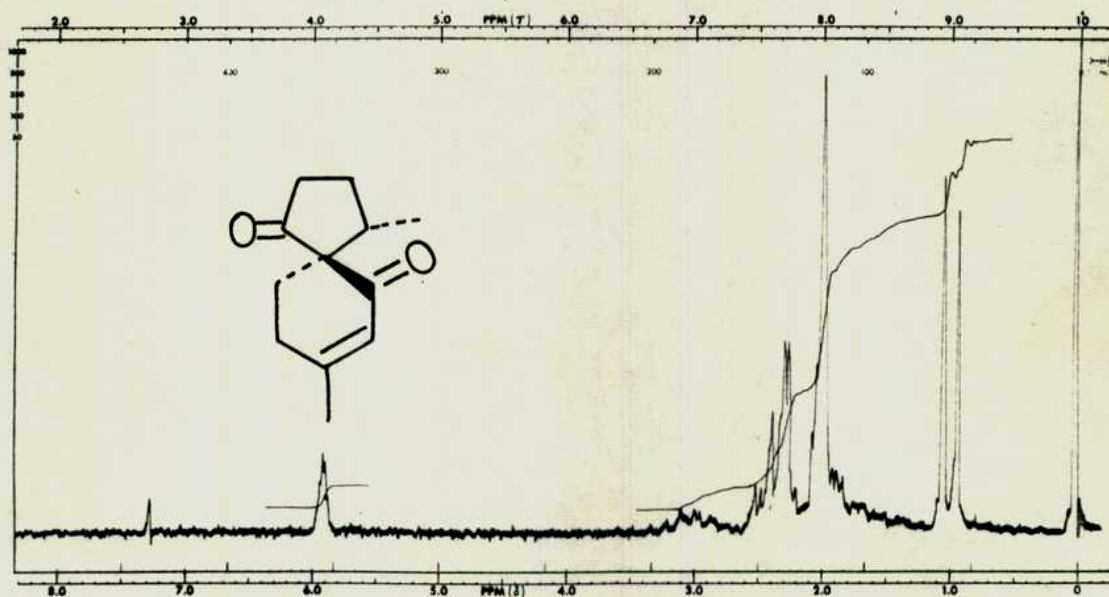


Figura N° 12: Espectro de R.M.P. del espiro (4,5)-4,8-Dimetil-1,6-diceto-7-deceno (IX)

### g. Análisis de los espectros de masa.

Para analizar los espectros de masa realizados en este trabajo las sustancias sintetizadas se dividen en dos grupos: i) aquellas que tienen presentes en su estructura un núcleo aromático; y ii) aquellas en las que dicho núcleo aromático ha sido reducido.

#### Sustancias con núcleo aromático en su estructura.

Entre las características generales de los espectros de masa de las sustancias de este grupo, figuran la aparición del ión molecular con una abundancia relativa apreciable (entre el 10 y 20%) y el pico base que siempre resulta de la pérdida de la cadena lateral, a través de una ruptura benfílica.

Debido a que el núcleo aromático constituye un centro estabilizado de la carga positiva y promueve ciertos tipos de rupturas y de reordenamientos característicos, aparecen una serie de iones comunes a todas estas sustancias (Tabla N° 3). Estos iones se encuentran racionalizados en primer término y luego se estudian las rupturas típicas de cada uno de los grupos funcionales presentes en la cadena lateral.

El compuesto X es el único de esta serie que presenta un grupo fenólico, por lo que el pico base aparece a  $m/e=135$  y no a  $m/e=149$  como en los otros compuestos. En todos ellos existen dos posibilidades de ruptura benfílica: i) por pérdida de un metilo ( $M^+-15$ ) o ii) por pérdida del fragmento R. Puede verse, comparando los porcentajes correspondien-

TABLA N° 3

Iones que pueden racionalizarse en común, en los espectros de masa de los compuestos III-VI, X y XVIII<sup>1</sup>.

Compuesto	Pico molecular	M <sup>+</sup> -15	M <sup>+</sup> -R <sup>2</sup>	M <sup>+</sup> -R-30	Picos característicos del núcleo aromático.
III	202(16)	193(8)	149(100)	119(20)	105(14); 91(26); 65(4)
IV	194(15)	179(2)	149(100)	119(17)	105(10); 91(23); 65(5)
V	214(3) 212(10)	199(1) 197(1)	149(100)	119(17)	105(11); 91(34); 55(9)
VI	203(20)	182(3)	149(100)	119(15)	105(5); 91(15); 65(3)
X	190(7)	169(1)	135(100)	—	105(3); 91(28); 65(5)
XVIII	235(14)	221(1)	149(100)	119(12)	105(5); 91(7); 65(3)

Notes: 1) el número entre paréntesis representa la abundancia relativa.-

2) R representa el fragmento mayor de la cadena lateral, que se pierde por ruptura benesílica.

tes a los iones de la segunda columna con los de la tercera que la pérdida de este último está muy favorecida frente a la pérdida del primero<sup>112</sup>.

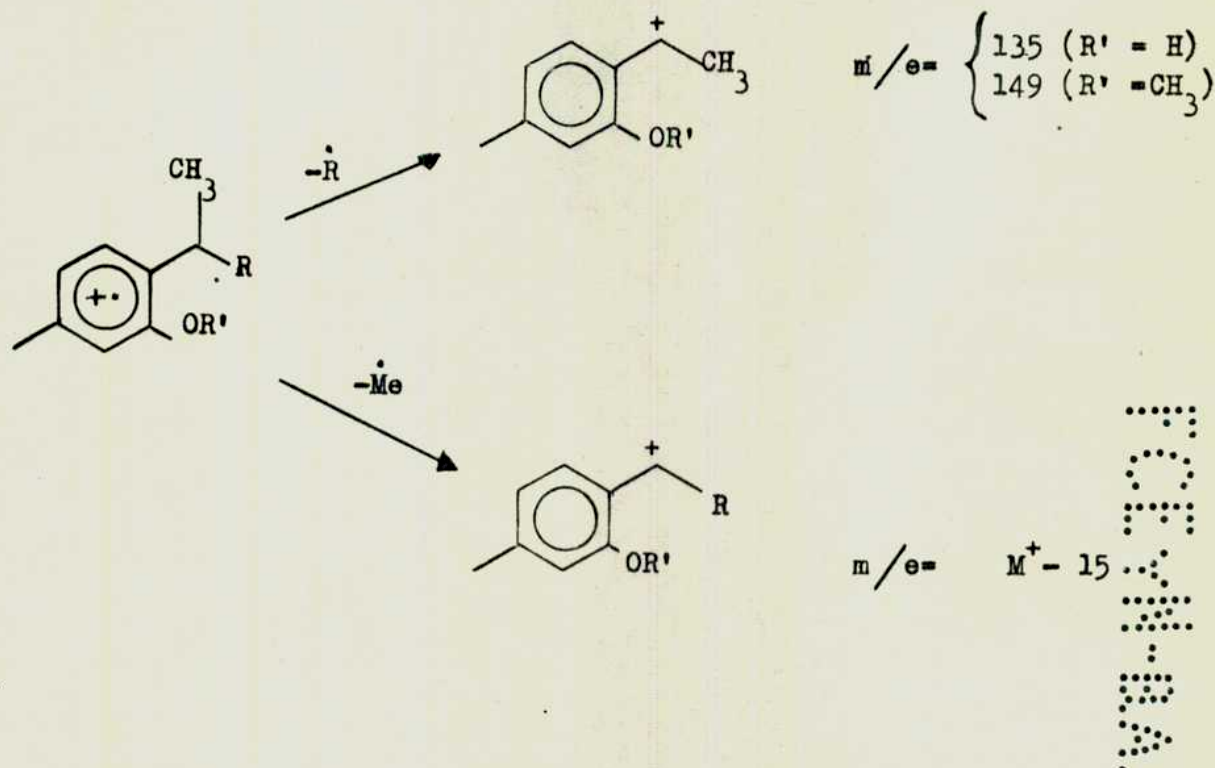
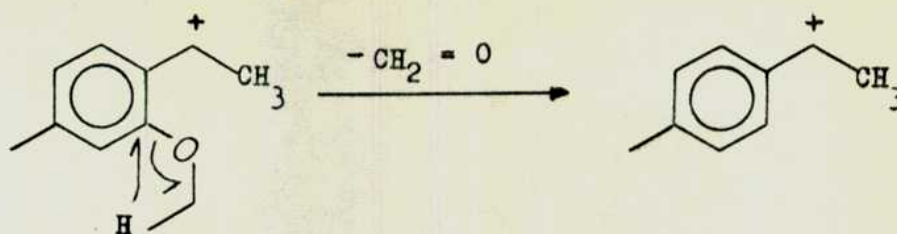


Figura 14: Ruptura bencílica de los compuestos III, IV, V, VI, X y XVIII.

El ión radical de  $m/e=119$  se produce a expensas del ión responsable del pico base ( $m/e=149$ ), por reordenamiento y posible pérdida de formaldehído<sup>113</sup>





$$m/e = 119$$

Figura N° 15: Pérdida de formaldehído del ión radical de  $m/e=149$ .

Además de los picos mencionados también aparecen los iones característicos de los hidrocarburos aromáticos<sup>114</sup>, de  $m/e = 105$ ; 91; y 65 (figura N° 16).

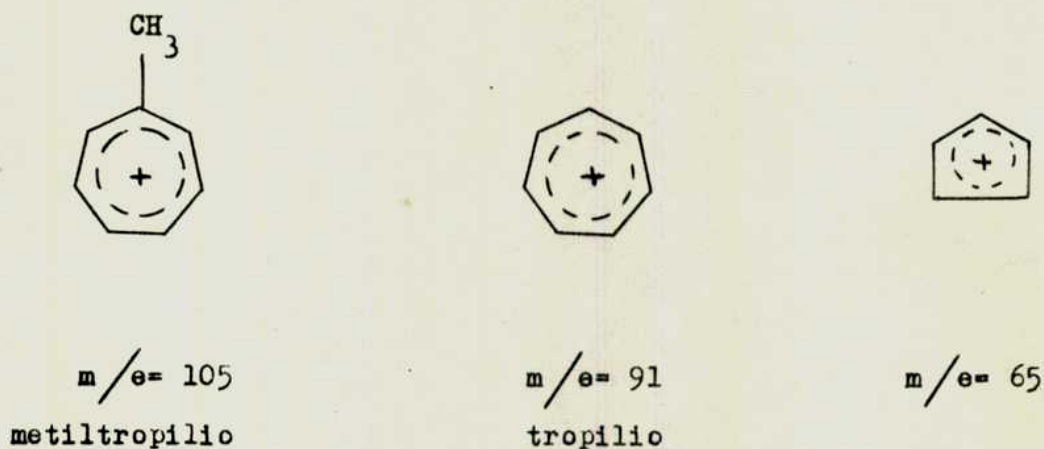
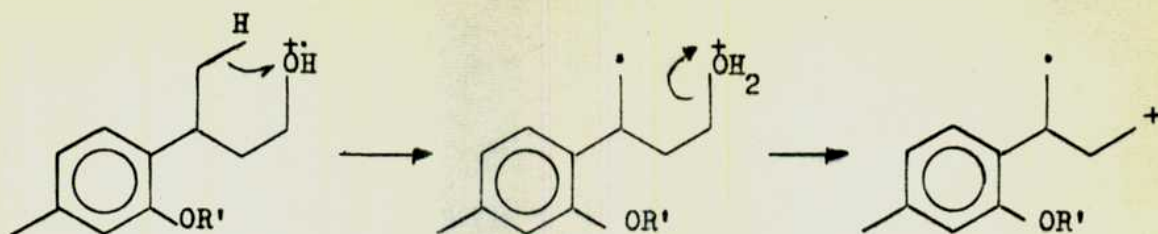


Figura N° 16: Iones característicos de los compuestos aromáticos.

Entre las rupturas características de los grupos funcionales presentes en la cadena lateral puede verse la pérdida de agua de los compuestos X y IV, posiblemente a través de un intermediario cíclico de seis miembros<sup>115</sup>.



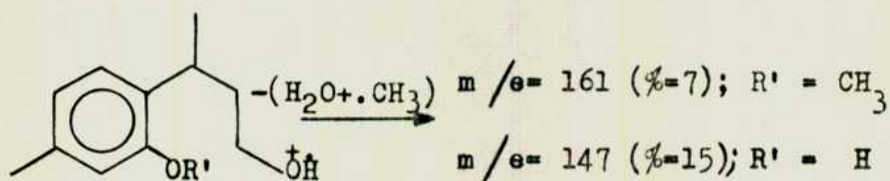


$$m/e = 162 (\% = 5) \quad R' = H$$

$$m/e = 176 (\% = 1) \quad R' = CH_3$$

Figura N° 17: Pérdida de agua de los compuestos IV y X.

Estas dos sustancias también dan el pico producido por pérdida conjunta de un radical metilo y una molécula de agua, posiblemente a través de una deshidratación térmica<sup>116</sup>.

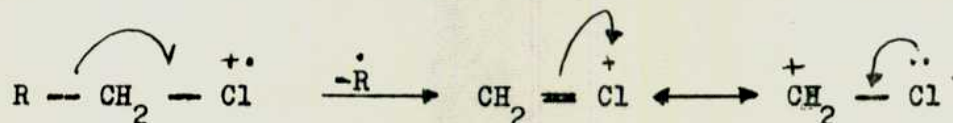


$$m/e = 161 (\% = 7); \quad R' = CH_3$$

$$m/e = 147 (\% = 15); \quad R' = H$$

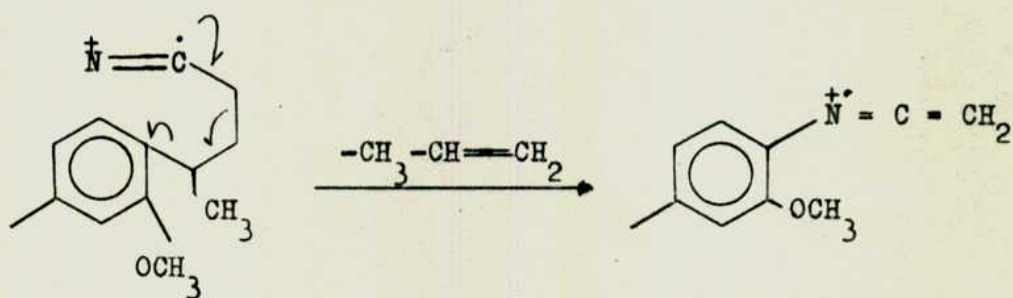
En el espectro del 3-( o-metoxi-p-tolil)-1-clorobutano(V) se observan los dobletes característicos<sup>117</sup>, en la relación aproximada 3:1, separados entre sí por dos unidades de masa correspondientes a los picos de  $m/e = 212/214$ ;  $199/197$  y  $49/51$  que todavía contienen el átomo de cloro,

además del pico originado por pérdida de ClH ( $m/e = 176$ ). Los picos a  $m/e = 49$  y  $51$  corresponden a la ruptura de la unión carbono-carbono adyacente al átomo de cloro, pero se presentan en una intensidad muy baja ( $< 1\%$ )<sup>117</sup>.



Aparece además, el fragmento correspondiente a la pérdida conjunta de ClH y un radical metilo, análoga a la pérdida de BrH y un radical metilo, observada en algunos bromuros de alquilo ramificados<sup>118</sup> ( $m/e = 161$  ;  $\% = 6$ ).

El 4-(o-metoxi-p-tolil)pentanonitrilo (VI), sufre la eliminación de una parte de la cadena lateral con pérdida de propileno. En la figura N° 18 se encuentra la racionalización de esta señal<sup>119</sup>.



$m/e = 161$  ( $\% = 5$ )

Figura N° 18: Pérdida de 42 unidades de masa en el compuesto VI.

La pérdida de 42 unidades de masa puede deberse a la eliminación conjunta de una molécula de ácido cianhídrico y de un radical metilo (probablemente el metilo bencílico), similar al caso del compuesto V.

En el espectro de masa del 4-(o-metoxi-p-tolil)pentanoato de metilo (XVIII) aparece el fragmento de  $m/e$  correspondiente al ion  $M^+ - 32$  ( $\% = 5$ ).

El fragmento de  $m/e = 161$  ( $\% = 4$ ), se puede racionalizar por la pérdida conjunta de metanol, monóxido de carbono y un radical metilo del ión molecular, similar a la racionalización de este mismo fragmento en los compuestos IV, V, VI y X.

#### Sustancias en las que el núcleo aromático ha sido reducido.

En forma análoga a lo hecho en el caso anterior se analizan los picos que son comunes a las sustancias XVII, XIX y XX (Tab. 4). El espectro de masa del compuesto espiránico, se analiza por separado.

TABLA N° 4<sup>1</sup>

Picos comunes a la sustancia XVII, XIX y XX.

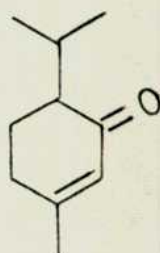
	$M^+$	$M^+ - R^2$	$M_{ao}$ Lafferty	Retro D.A.	Picos sin racionalizar
XVII	196(2)	137(11)	110(64)	82(100)	54(20); 95(20)
XIX	224(4)	137(24)	110(100)	82(47)	54(13); 95(24)
XX	210(3)	137(27)	110(82)	82(100)	54(25); 95(25)

Notas: 1) el número entre paréntesis representa la abundancia relativa.

2) R representa el radical mayor de la cadena lateral.

Entre las características generales de los espectros de masa de las sustancias de este grupo, podemos citar la aparición del ión molecular con una abundancia relativa baja (2 a 4%), picos originados en un reordenamiento de Mc. Lafferty<sup>121</sup> y una reacción de retro Diels Alder<sup>122</sup>.

Con estas tres sustancias se puede hacer una analogía con el espectro de masa del monoterpeno piperitona (XXI) el cual se encuentra descrito en la literatura<sup>123</sup> y en el que también aparecen los picos a  $m/e = 54$  y  $95$ , sin racionalizar.



XXI

En la figura N° 19 se proponen los mecanismos de las fragmentaciones que conducen a los picos de  $m/e = 110$  y  $82$ .

El fragmento de  $m/e = 137$  se puede explicar suponiendo la pérdida del fragmento R, si bien por un mecanismo distinto al que tenía lugar en el caso de los compuestos aromáticos. En el caso del compuesto XVII, a la pérdida de un radical hidroxilo, le sigue la pérdida de cetena, en tanto que en el compuesto XX, a la pérdida de un radical metoxilo, le sigue tam-



bién la pérdida de cetena. En el caso del compuesto XIX, a la pérdida de un radical metóxilo le sigue la pérdida de monóxido de carbono y etileno (figura N° 20).

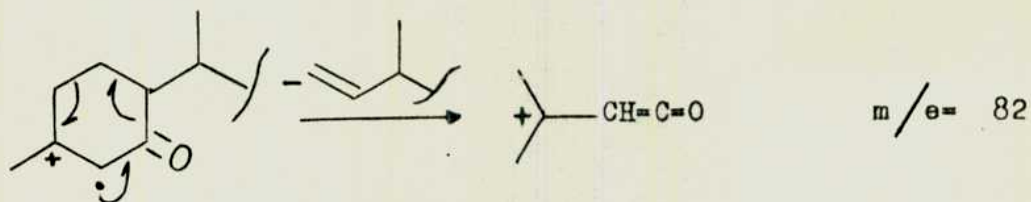
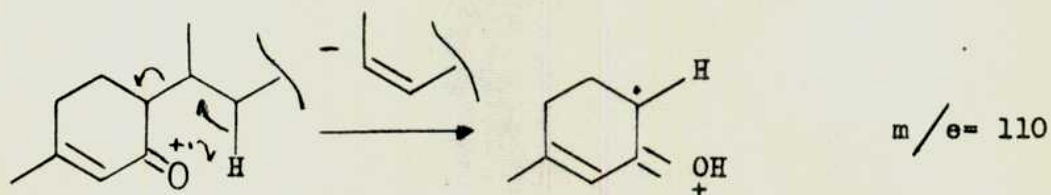


Figura N° 19: Reordenamiento de Mc. Lafferty y Reacción de retro Diels Alder en los compuestos XVII, XIX y XX.



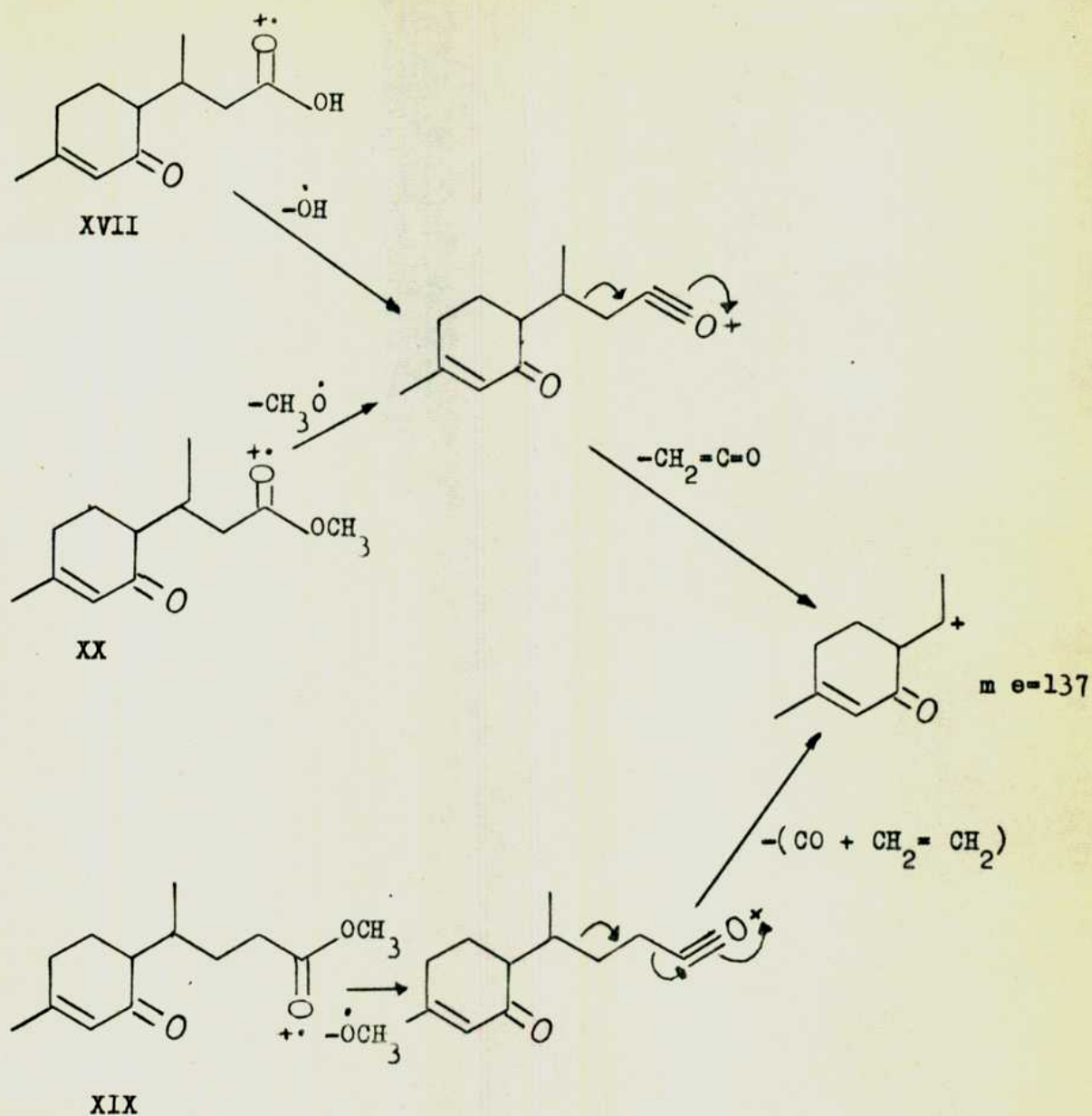


Figura N° 20: Racionalización del pico a  $m/e = 137$  en los compuestos XVII, XX y XIX.

La aparición de este pico a  $m/e=137$  en todos los espectros analizados, y también en el espectro del compuesto espiránico, hacen pensar que su estructura puede ser distinta a la propuesta, dado que en ésta no existe ningún factor de estabilización que justifique su formación. Puede suponerse la existencia de un isómero no cíclico en el cual la carga se encuentra estabilizada. (figura N° 21)

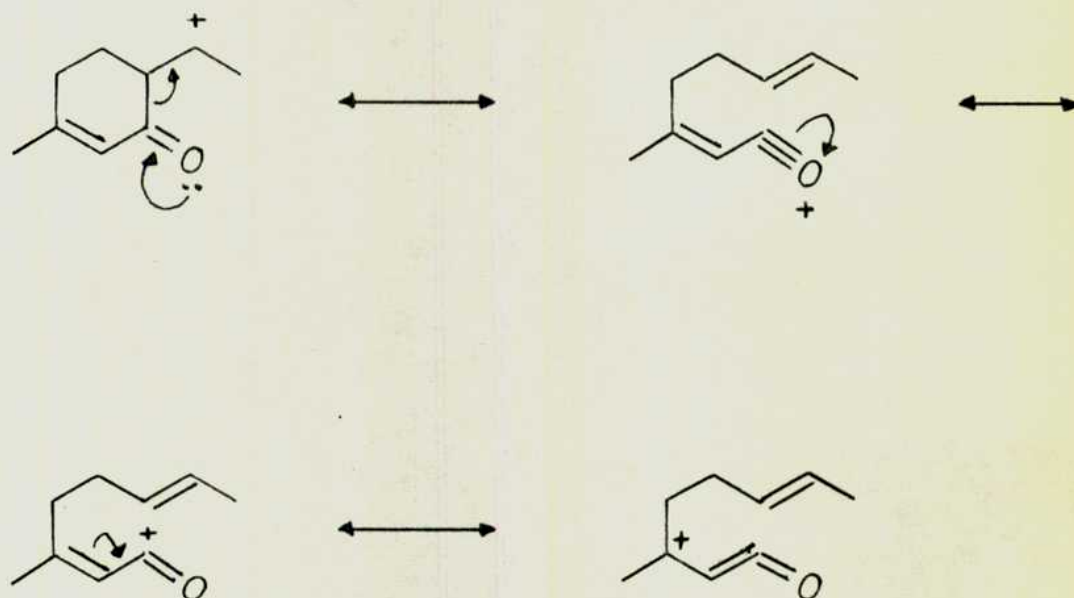


Figura N° 21: Estabilización de la carga en el fragmento de  $m/e=137$   
a través de un isómero no cíclico.

En el caso de XVII el pico a  $m/e=137$  aparece con una abundancia relativa más baja que en los compuestos XIX y XX, debido a que la pérdida

del radical hidroxilo está menos favorecida que la pérdida del radical metoxilo.

Análisis del espectro de masa del compuesto espiránico IX

El espectro de masa del espirano está caracterizado por la presencia de muy pocos picos. El ión molecular aparece a  $m/e=192$ , con una intensidad relativa elevada (24%).

El pico base aparece en este caso a  $m/e=137$ , el cual se puede ra

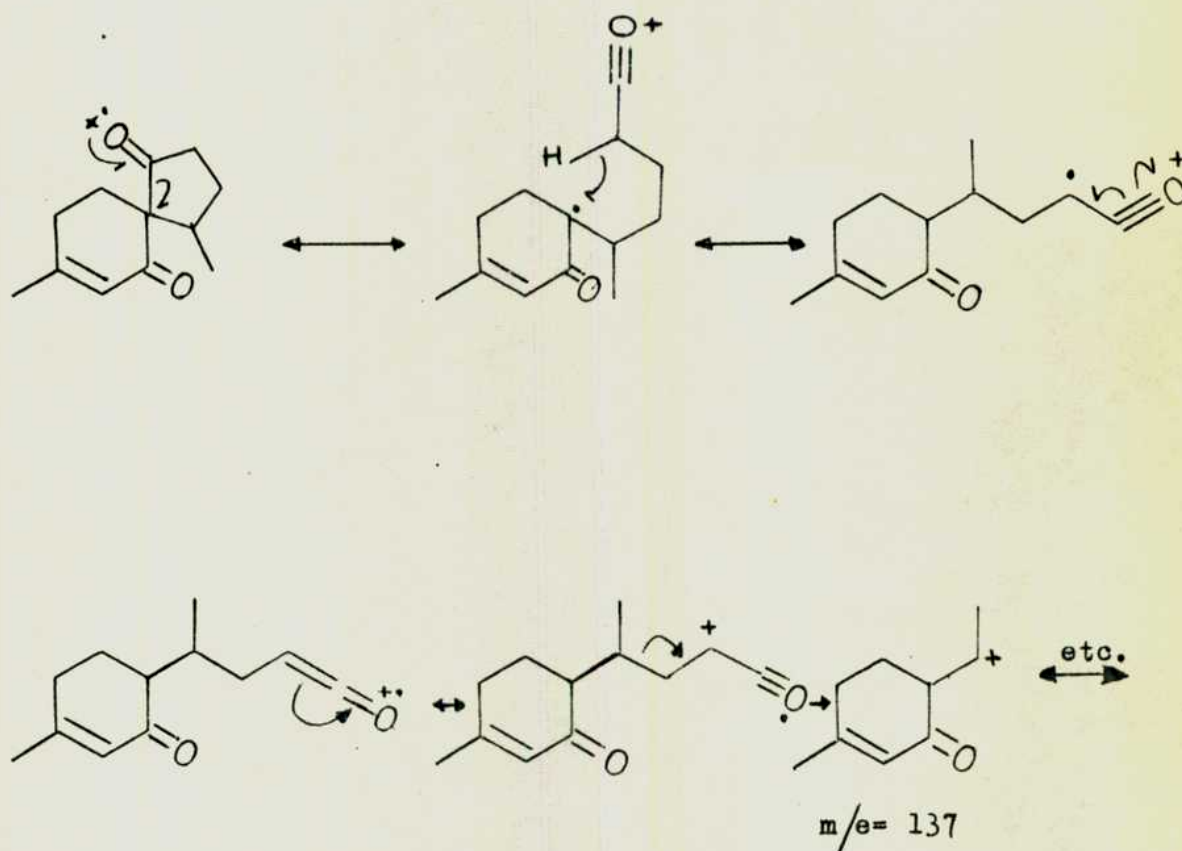


Figura N° 22: Racionalización del pico base ( $m/e=137$ ) en el compuesto espiránico IX.



cionalizar según el esquema descripto en la figura N° 22

El pico correspondiente a  $m/e=82$  ( $\%82$ ) procede de una reacción de retro Diels Alder según se aprecia en la figura N° 23.

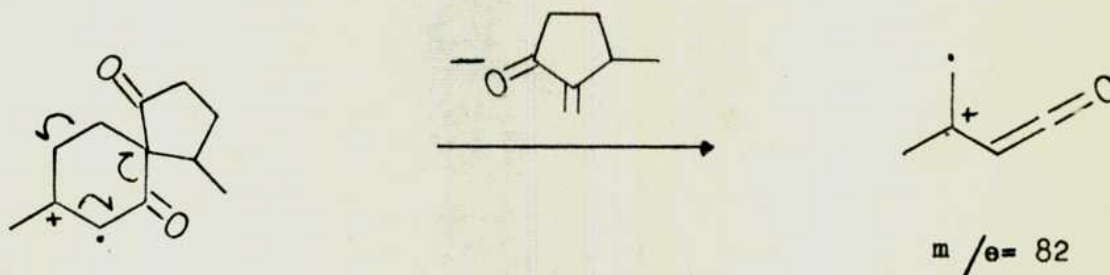


Figura N° 23: Reacción de retro Diels Alder en el compuesto IX.

#### h. Análisis de la stereoquímica del compuesto espiránico IX.

Todos los productos sintetizados a partir de la 4,7-dimetilcumarina (I) tienen, por lo menos un carbono asimétrico. Dos de ellos, la ciclohexenona VIII y el espirano IX poseen dos, por lo cual pueden existir como mezclas de diasterómeros. Como se desprende del análisis del espectro de R.M.P. (página 64), el primero de ellos está constituido por una mezcla 1:1 de los dos posibles diasterómeros. Sin embargo, no se intentó modificar esta relación, ya sea mediante un control cinético de la reacción o promoviendo un equilibrio termodinámico de los productos de reacción, ya que como se desprende del mecanismo de ciclación<sup>80</sup> (figura N° 24), el carbono que da lugar al centro espiránico adopta una hibridación  $sp^2$  en el compuesto intermediario.

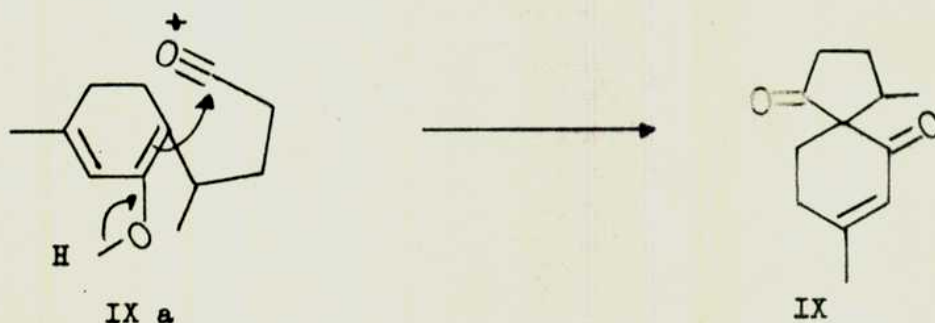
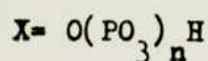
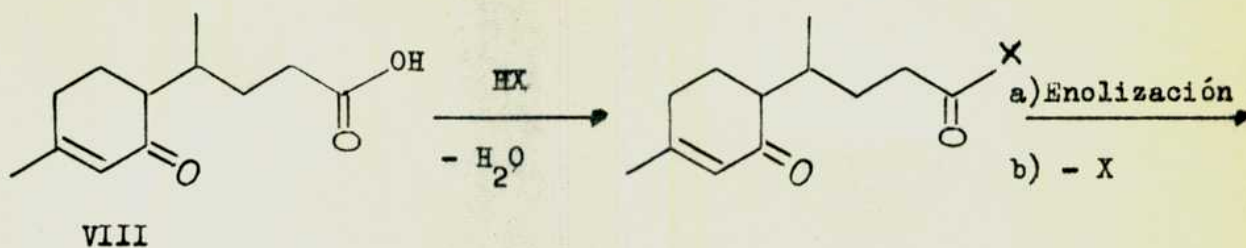
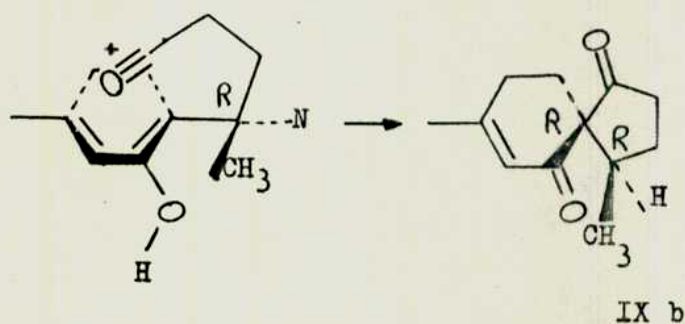


Figura N° 24: Mecanismo de la reacción de ciclación del compuesto VIII con ácido polifosfórico.

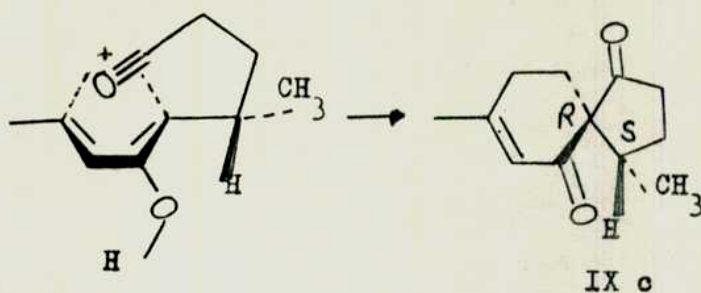
Vale decir, la composición de la mezcla de diasterómeros que se forma al ciclarse la ciclohexenona VIII, va a estar regida por el carbono asimétrico de la cadena lateral y no por su propia composición. La cadena lateral que lleva el grupo acilio, al plegarse sobre sí misma puede colocarse por encima o por debajo del plano determinado por el ciclohexadieno y por lo tanto, la nueva unión carbono-carbono puede quedar por encima o por debajo de este.



Por análisis de los dos posibles estados de transición, con ayuda de modelos Dreiding, se puede ver que de los dos pares probables de enantiómeros, la formación de uno de ellos está estéricamente desfavorecida ( figura N° 25), debido a la interacción que se desarrolla entre el grupo metilo del C-4 y el grupo hidroxilo enólico del ciclo.



Inhibida su formación al igual que la de su enantiómero SS



Favorecida su formación al igual que la de su enantiómero S R

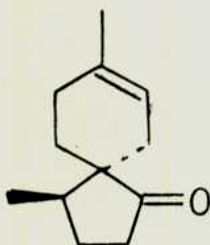
Figura N° 25: Estados de transición en la reacción de ciclación de la ciclohexanona VIII.

De modo que, cuando el carbono asimétrico de la cadena lateral posee la configuración S, induce la configuración R en el carbono, en tanto que cuando es R, la configuración resultante es la inversa. De ahí que

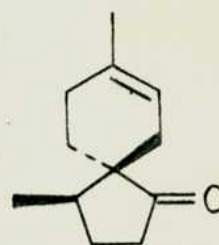
se forma uno solo de los dos posibles diasterómeros. El análisis del espectro de R.M.P., como se vió en la página 67, muestra que tal es el caso, ya que el metilo de la ciclopentanona aparece como un claro doblete a

$$\delta = 0,98, \text{ y } J = 7 \text{ Hz}$$

En la literatura, se encuentran descriptos los espectros de R.M.P. de las siguientes cetonas espiránicas, las cuales pueden ser usadas como modelos para el análisis del espectro de R.M.P. del espirano IX<sup>40</sup>.



(CXLI, capítulo N° 1)



(CXLII, capítulo N° 1)

El metilo alifático de la cetona CXLI, Cap. 1, resuena a  $\delta = 0,96$ , mientras que el de CXLII, capítulo 1, lo hace a  $\delta = 0,94$  lo cual pone de manifiesto que el efecto del doble enlace carbono-carbono del ciclohexeno sobre esta resonancia, es muy pequeño. La única diferencia entre estos dos compuestos y IX está dada por la ausencia del carbonilo del C-6. Como se ve en la figura N° 25 el diasterómero IX<sub>c</sub>, tiene el grupo metilo alifático alejado del carbonilo del C-6, en tanto que en el IX<sub>b</sub>, está muy próximo a él, por lo que es de esperar que, en este último caso, el valor de

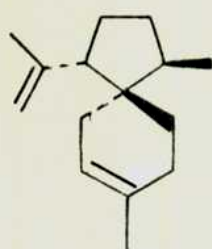


resonancia de dicho metilo debería estar afectado por la cercanía del carbonilo. La proximidad del valor de resonancia del metilo de IX con los compuestos de la literatura, apoya la estereoquímica señalada en IX postulada para el espirano así obtenido.

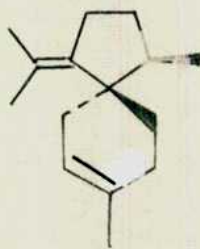
En las figuras N° 26 y 27, se muestran las fotos de los modelos Dreiding de los isómeros IX<sub>b</sub> y IX<sub>c</sub>.

### 1. Conclusión:

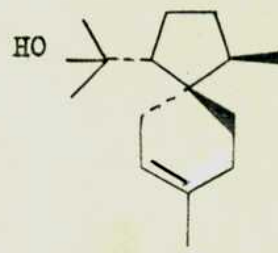
Las transformaciones químicas llevadas a cabo prueban la posibilidad de usar 4,7-dimetilcumarine como precursor sintético de sesquiterpenos del grupo de los acoranos. El espirano (IX) obtenido, posee la estructura correcta para ser considerado un precursor apropiado, incluyendo su estereoquímica. Comparar la misma con la de los siguientes acoranos naturales:



VII, Cap. 1



IX, Cap. 1



XXVI, Cap. 1

Por otra parte, algunos de los intermediarios reducidos, tales como XVII, pueden ser considerados, como ya se discutió, como probables precursores de otros sesquiterpenos. Estos resultados tienen el mérito de aportar suficientes datos positivos como para profundizar aún más el estu-

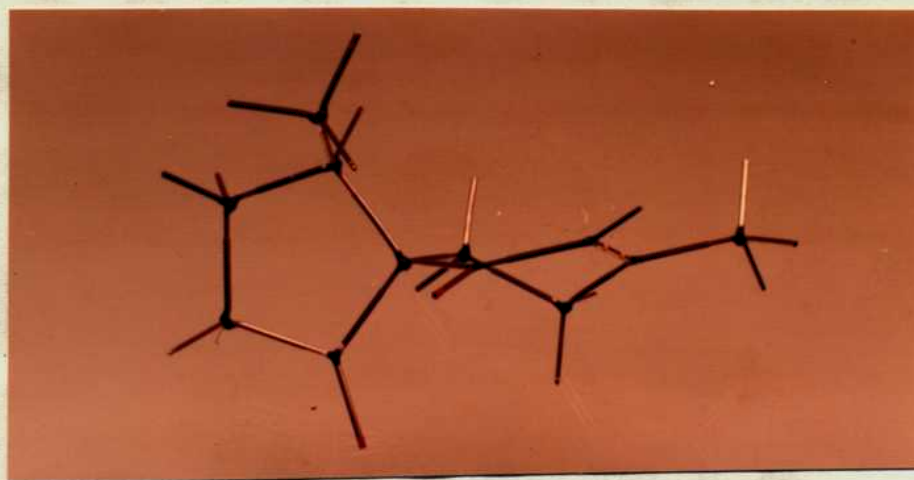


Figura N° 26: Foto del modelo Driding del diasterómero  $IX_b$  del compuesto espiro (4,5)-4,8-dimetil-1,6-diceto-7-deceno.

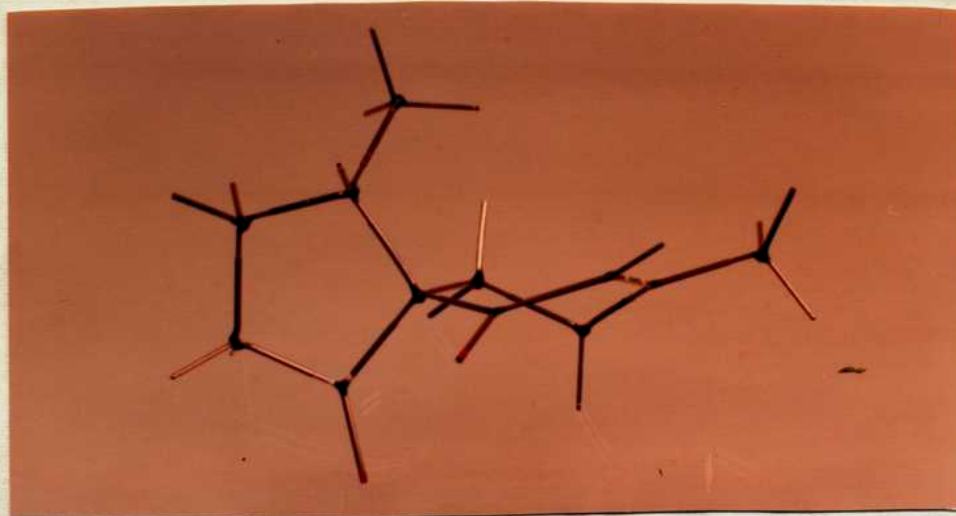


Figura N° 27: Foto del modelo Driding del diasterómero  $IX_c$  del compuesto espiro (4,5)-4,8-dimetil-1,6-diceto-7-deceno.

dio químico de las posibilidades sintéticas de cumarinas.

## 2) SINTESIS TENTATIVA DE PEREZONA.-

### a. Discusión del plan de síntesis.

Una vez lograda la transformación de la 4,7-dimetilcumarina en un precursor muy cercano de sesquiterpenos del tipo de los acoranos, se intentó extender el esquema sintético a otras cumarinas.

La 4,7-dimetil-5-hidroxicumarina (XXII) se eligió como eventual precursor del sesquiterpeno perezona (CXLIX, capítulo 1) por las mismas razones enunciadas anteriormente (página 39). La materia prima necesaria para su síntesis es el Orcinol<sup>124</sup> (CLXIV, capítulo I).

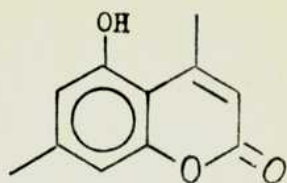
Según se describe en el capítulo de antecedentes, la perezona ha sido sintetizada en forma total una sola vez, también a partir de orcinol con un rendimiento global bajo (10%)<sup>72</sup>.

La meta de este trabajo es la síntesis del intermediario (CLXVIII, capítulo I), utilizado en la síntesis descripta como precursor de la perezona, en el menor número de pasos posibles.

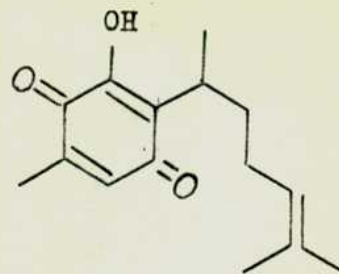
El precursor inmediato del compuesto (CLXVIII, capítulo I) podría ser el aldehído XXXIV, el cual con el fosforano  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ , por medio de una reacción de Wittig, conduciría al compuesto buscado.

El aldehído XXXIV contiene un átomo de carbono más que XXII y podría ser obtenido a partir de esta por medio de una serie de reacciones de funcionalización y una de construcción.

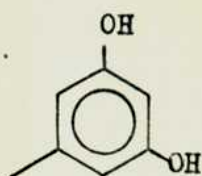




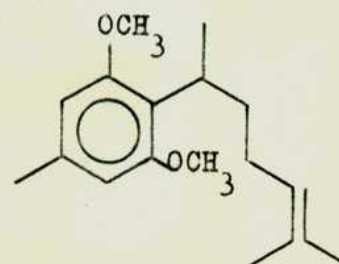
XXII



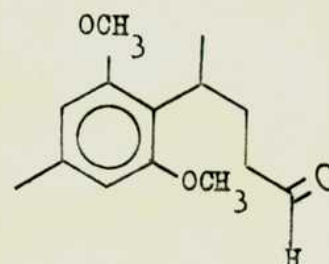
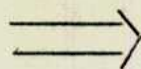
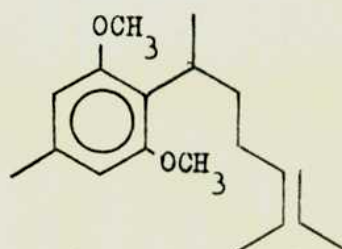
(CXLIX, Capítulo I)



(CLXIV, Capítulo I)



(CLXVIII, Capítulo I)



XXXIV

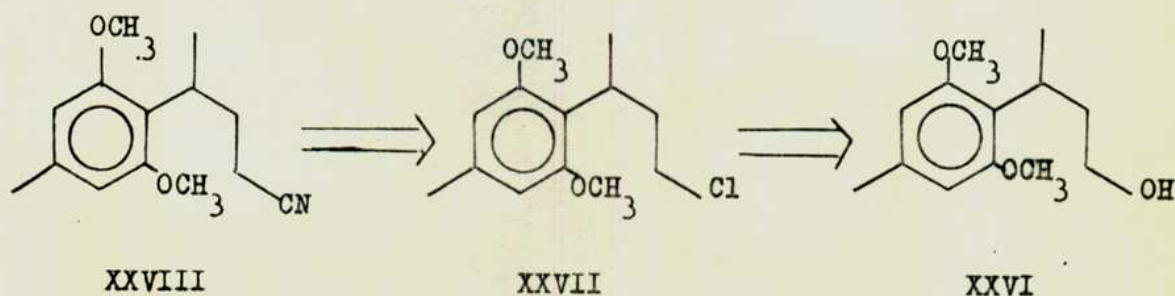
Tratando de mantener el esquema sintético de los acoranos se eligió la síntesis de dicho aldehído a partir del correspondiente nitrilo.

Algunos de los principales métodos de efectuar dicha transformación son:

i) con diisobutilhidruro de aluminio<sup>125</sup>; ii) con cloruro estannoso, ácido

clorhídrico y posterior hidrólisis<sup>126</sup>; iii) con hidruro de aluminio y litio ó con hidruro de triterbutóxido aluminio y litio en condiciones controladas<sup>127</sup>; iv) con níquel Raney<sup>128</sup>.

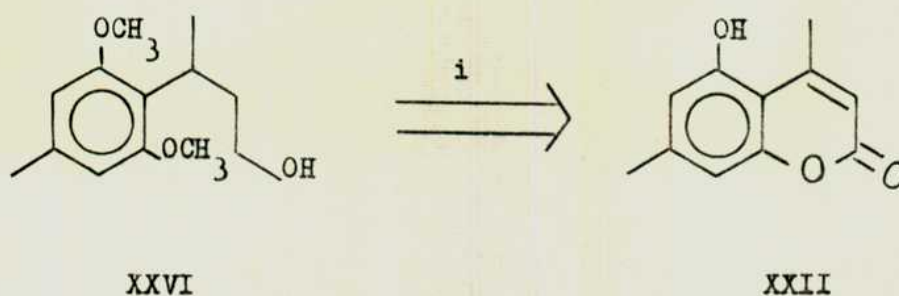
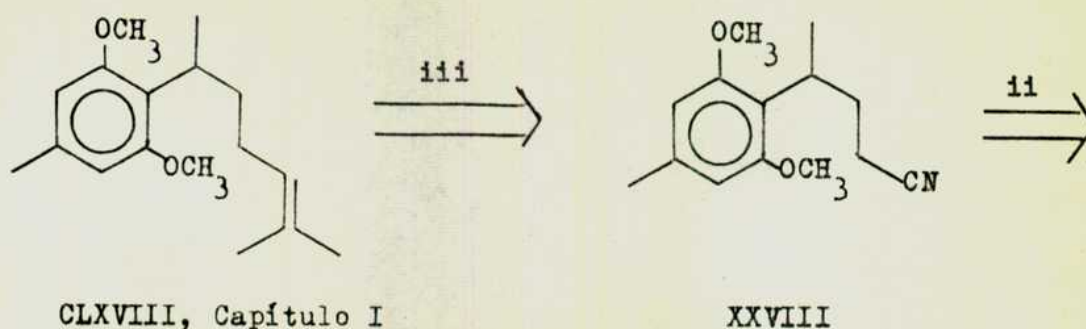
A semejanza del caso anterior, el nitrilo XXVIII podría ser obtenido por sustitución con un grupo ciano del halogenuro correspondiente (XXVII)<sup>99,100</sup> y este a partir del alcohol XXVI<sup>98</sup>.



Finalmente, el alcohol XXVI debe poder obtenerse a partir de la 4,7-dimetil-5-hidroxycumarina (XXII) mediante reacciones de funcionalización.

En resumen, el análisis retrosintético sugiere que la síntesis del compuesto CLXVIII, capítulo 1, podría dividirse en las siguientes transformaciones químicas:

- i) reducción de un grupo ciano e introducción de un grupo isopropilideno.
- ii) homologación en un carbono.
- iii) apertura y reducción del ciclo lactónico de la 4,7-dimetil-5-hidroxycumarina.



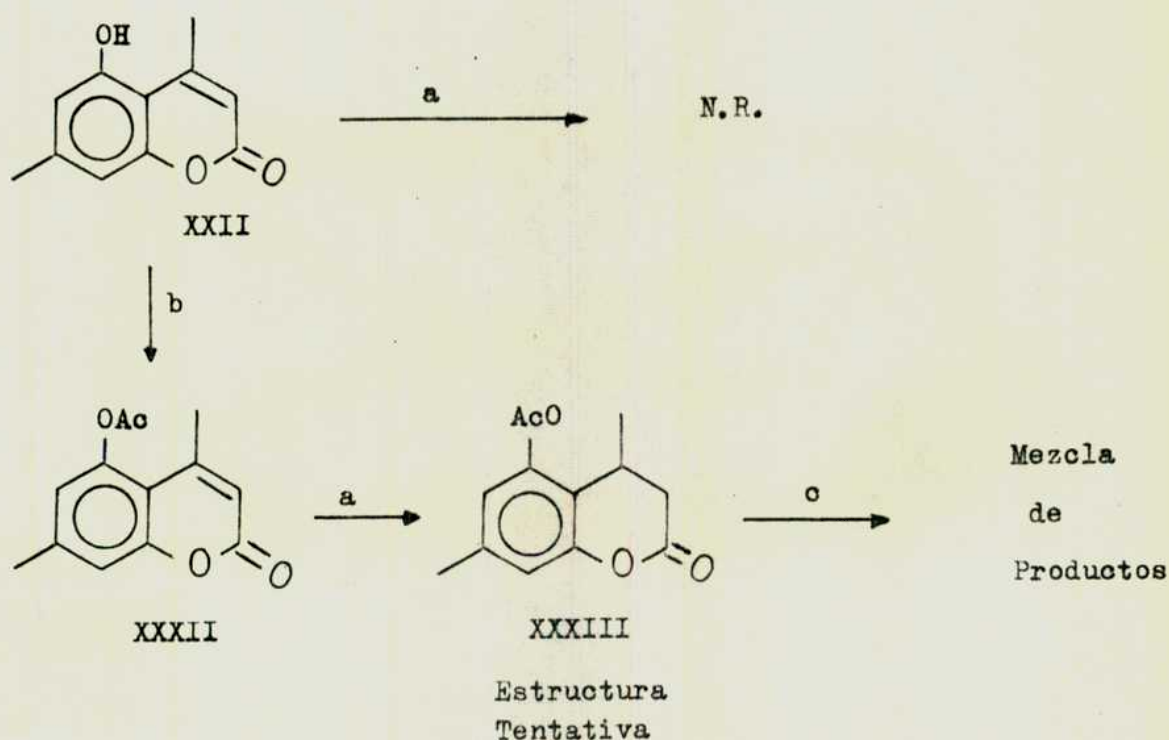
b. Síntesis de 3-( o,o'-dimetoxi-p-tolil)-1-butanol(XXVI)

Con vistas a desarrollar este esquema sintético, se intentó primero hidrogenar catalíticamente el doble enlace 3,4 de la 4,7-dimetil-5-hidroxycumarina (XXII) de manera análoga al caso de la 4,7-dimetilcumarina (I)<sup>93</sup>. Sin embargo, XXII es poco soluble en ácido acético glacial a temperatura ambiente, por lo que se realizó la reacción de hidrogenación a 80°C y a distintas presiones de hidrógeno (50 y 200 psias). Luego de



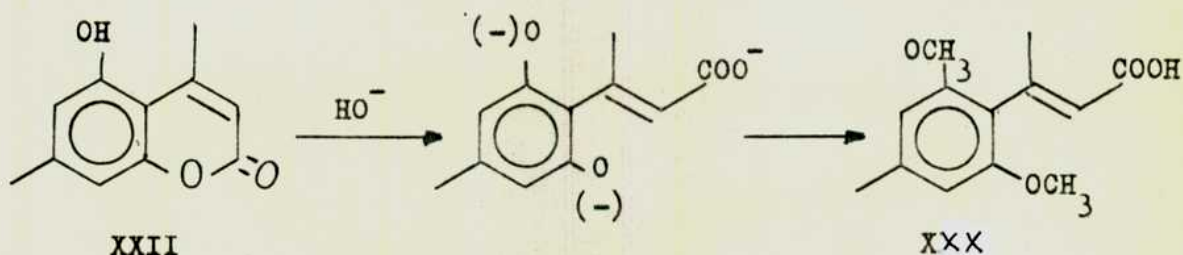
largos períodos de reacción no hubo reducción del doble enlace.

Con el fin de aumentar la solubilidad, se acetiló el hidroxilo de XXII y el acetato (XXXII) obtenido se lo redujo catalíticamente. El próton vinílico del C-3 desaparece luego de 10 horas de reacción con hidrógeno a 200 psias y 80°C en ácido acético glacial. El producto crudo de la reacción de hidrogenación catalítica se trató con hidruro de aluminio y litio, en tetrahidrofurano como solvente, con el fin de eliminar el grupo acetilo y reducir la lactona. Pese a que el I.R. del producto de reacción demuestra que el grupo carbonilo ha sido reducido completamente, el sólido blanco obtenido no se pudo purificar luego de sucesivas recristalizaciones y su espectro de R.M.P. demostró que es una mezcla compleja de productos. Estas experiencias se resumen en la siguiente figura.



Reactivos: a,  $H_2$ , Pd 10% sobre carbón, AcOH glacial, 200 psias; b,  $Ac_2O$ , piridina; c,  $H_4AlLi$ , THF.

En vista de estos resultados, se trató de proteger el grupo fenólico de XXII de manera tal que no se afecte ni por la hidrogenación catalítica ni por la reducción posterior con hidruro de aluminio y litio. Con este fin se intentó sintetizar la 4,7-dimetil-5-metoxicumarina (XXIII). Sin embargo, con los dos métodos comunes de metilación de un fenol (ioduro de metilo en medio básico<sup>95</sup> y sulfato de dimetilo en medio básico<sup>131</sup>), no se obtuvo el compuesto esperado sino el ácido XXX con buen rendimiento. Cabe pensar que, por el medio básico de la reacción, la lactona se saponifica y el fenóxido obtenido se metila con el agente metilante.



Por análisis del espectro de R.M.P. (ver página 101), se determinó que la configuración del doble enlace del ácido XXX es E.

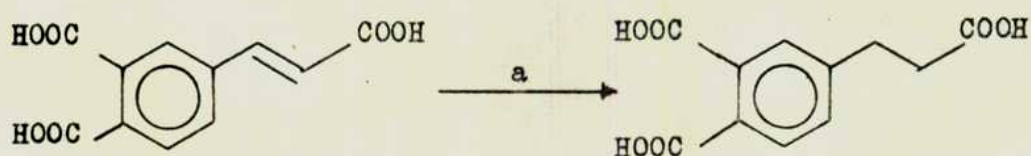
Al disponer de este ácido con buenos rendimientos, se intentó reducir la doble ligadura carbono-carbono  $\alpha$ ,  $\beta$  al carbonilo. Para esto



se probaron las siguientes reacciones:

a) Por reducción catalítica:

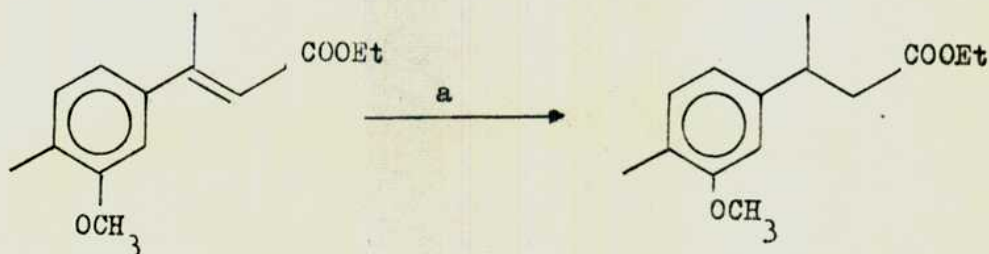
- i) usando  $\text{PtO}_2$  como catalizador: el ácido XXX disuelto en ácido acético se lo trata con hidrógeno a presión atmosférica, y a temperatura ambiente. Se obtiene un producto de reacción aceitoso el cual, por análisis de su espectro de R.M.P. parece haber sufrido una reducción parcial del núcleo aromático.
- ii) usando Pd.10% sobre carbón como catalizador: llevando a cabo la reacción en las mismas condiciones que en el caso i), se aisló un sólido blanco, el cual recristalizado de éter de petróleo dió lugar al ácido dihidrocinámico esperado (XXV), pero con un rendimiento regular (60%).
- iii) por desproporción: en la literatura se encuentra descripta la siguiente reacción de hidrogenación por desproporción con rendimientos cuantitativos<sup>132</sup>:



Reactivos: a, ciclohexeno, negro de paladio, acetona.

Cuando se lleva a cabo esta reacción sobre el compuesto XXX, luego de 60 horas no se observa desproporción.

iv) por reducción catalítica del éster metílico de XXX: y un solvente menos ácido: en la literatura se encuentra descripta la siguiente reacción de reducción catalítica<sup>15,16</sup>:



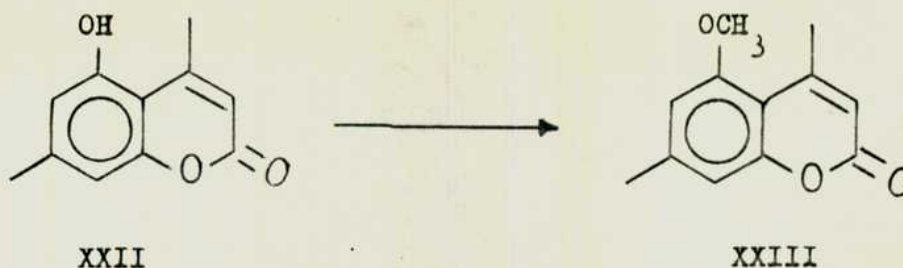
Reactivos: a,  $H_2$ , Pd 5% sobre carbón, MeOH, 50 psias.

Llevada a cabo la reacción con éster metílico de XXX en las mismas condiciones, después de 96 horas de reacción se aisló el producto de partida inalterado.

b) por reducción con hidruro de aluminio y litio del éster metílico de XXX<sup>87,88</sup>.

Tratando de aprovechar que las dobles ligaduras del tipo del ácido cinámico se reducen con este reactivo, se realizó la reacción usando éter etílico como solvente. Luego de mantenerlo una noche a reflujo, desaparece la señal del carbonilo, pero no hay reducción del doble enlace carbono-carbono. Como no se obtuvieron resultados satisfactorios en la reducción del doble enlace del ácido XXX, se intentó optimizar la síntesis de la

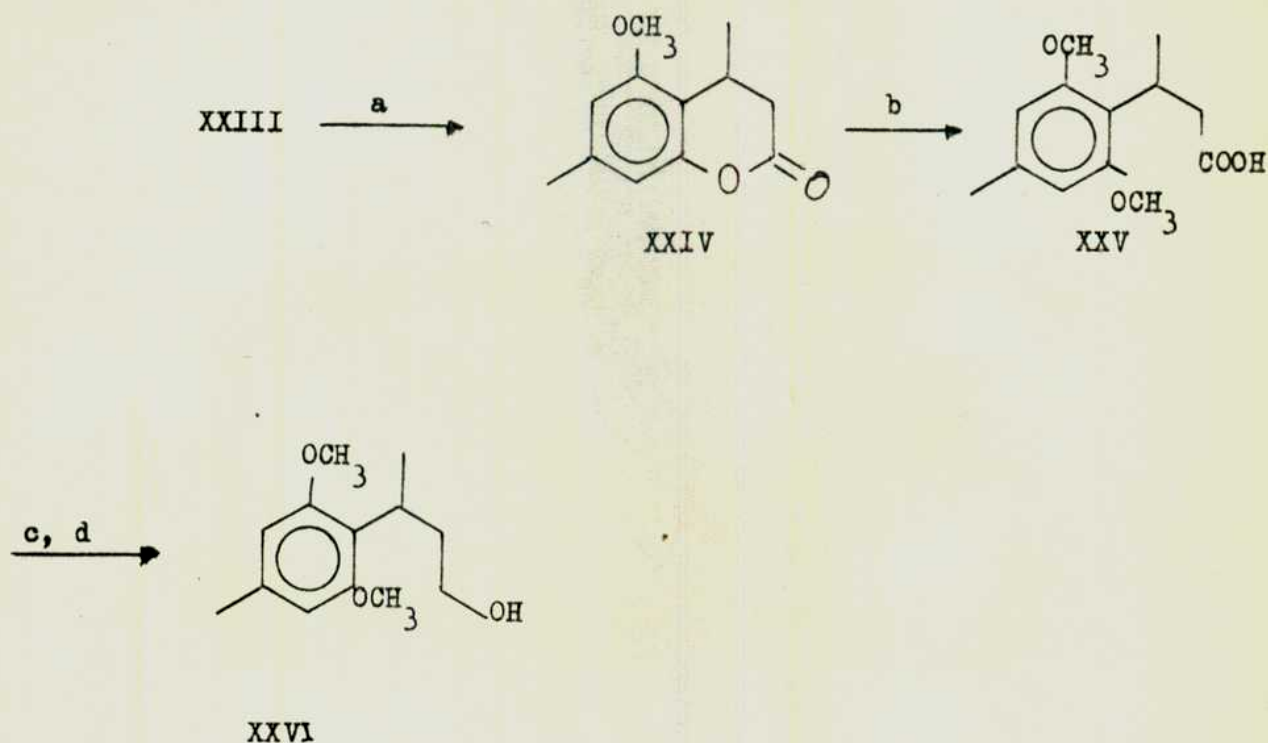
4,7-dimetil-5-metoxicumarina(XXIII). Se probó en primer lugar realizar la reacción a bajas temperaturas para disminuir la saponificación del anillo lactónico. A 0°C se forman dos fases, una de las cuales es la solución básica acuosa y la otra del sulfato de dimetilo, no lograndose metilación. En un segundo intento, se realizó la reacción a temperatura ambiente, agregando el sulfato de dimetilo a la solución básica agitada de XXII, en largos períodos de tiempo (6 horas). Al aislar el producto de reacción se obtuvo la 4,7-dimetil-5-metoxicumarina (XXIII) deseada con buenos rendimientos (90%).



Al igual que la 4,7-dimetilcumarina, XXIII se puede reducir a XXIV, con hidrógeno a 50 psias de presión, usando ácido acético glacial como solvente y paladio 10% sobre carbón como catalizador. El rendimiento de la reacción es 90%. Este último compuesto, tratado con sulfato de dimetilo en medio básico, conduce al ácido XXV con 95% de rendimiento. Este ácido es poco soluble en éter etílico y en tetrahidrofurano, por lo que la reducción con hidruro de aluminio y litio se lleva a cabo sobre su éster metílico, obteniéndose el alcohol XXVI, con un rendimiento a partir



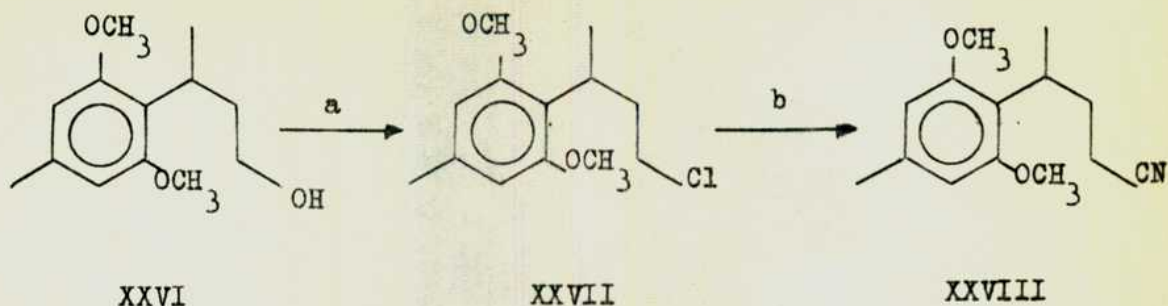
de XXV, igual a 94%.



Reactivos: a,  $H_2$ , Pd 10% sobre carbón, AcOH glacial, 50 psias; b,  $SO_4Me_2$ ; HONa; c,  $CH_2N_2$ ; d,  $H_4AlLi$ , éter etílico.

c. Síntesis del 4-(o,o'-dimetoxi-p-tolil) pentanonitrilo (XXVIII).

La obtención del nitrilo XXVIII se llevó a cabo de manera similar al caso de los acoranos, es decir, se trató el alcohol XXVI con tetracloruro de carbono y trifenilfosfina y el halogenuro obtenido se lo transforma en el nitrilo correspondiente con cianuro de sodio en dimetilsulfóxido. El rendimiento global de estas dos reacciones fué de 72%.

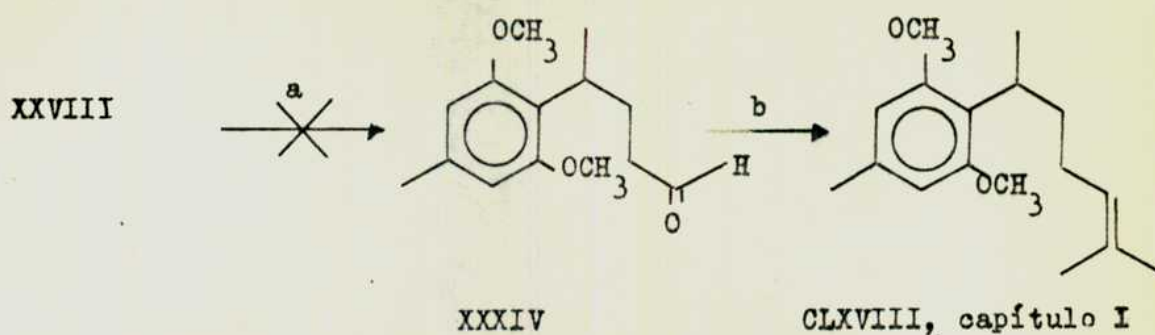


Reactivos: a,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ; b,  $\text{CNNa}$ ,  $\text{DMSO}$ .

d. Reducción del 4-(*o,o'*-dimetoxi-*p*-tolil)pentanonitrilo (XXVIII)

De los métodos de transformación de un nitrilo en un aldehído se (pág 90) eligió el i) debido a su sencillez y a los buenos rendimientos descritos en la literatura. Se llevó a cabo la reacción en dos solventes. En éter de petróleo el nitrilo XXVIII es insoluble a  $-78^\circ\text{C}$ , por lo que no hubo na da de reducción. En cambio, llevando a cabo la reacción en tolueno, se aisla un producto que presenta por I.R. bandas a  $1700\text{ cm}^{-1}$  pero no a  $2200\text{ cm}^{-1}$ . Sin embargo, el aceite obtenido tiene un  $R_f = 0$  en placa de silicagel con cloroformo como solvente. Debido a ue no se lo pudo purificar, se intentó llevar a cabo la reducción e inmediatamente introducir el isopropilideno, por medio de una reacción de Wittig<sup>135</sup>, pero no se pudo aislar el producto deseado.





Reactivos: a, diisobutilhidruro de aluminio, tolueno; b,  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ .

Si bien, como se describe en la página 90, existen otros caminos para transformar un nitrilo en un aldehído, estos son más largos y los rendimientos menores. Como el compuesto CLXVIII, capítulo I, ya fue sintetizado, con un número de pasos no muy elevado, obtener dicho aldehído por alguno de los otros métodos no hubiera significado una mejora sobre dicho proceso, por lo cual se desistió momentaneamente de seguir adelante. Lo hecho, sin embargo, pone de manifiesto que la transformación de la 4,7-dimetil-5-hidroxicumarina (XXII) en un precursor de perezona es químicamente factible. Por otra parte, la selección de otros grupos protectores distintos del metóxilo, puede servir para evitar que, en el último paso, se forme junto con la perezona (CXLIX, capítulo I), una cantidad apreciable de  $\alpha$  (CLIII, capítulo I) y  $\beta$  (CLIV, capítulo I) pipitzoles.

Como conclusión, pese a que no se llegó concretamente al producto cuya síntesis se habría propuesto, los resultados logrados permiten abrigar la esperanza de que este trabajo puede ser completado (Figura 28).

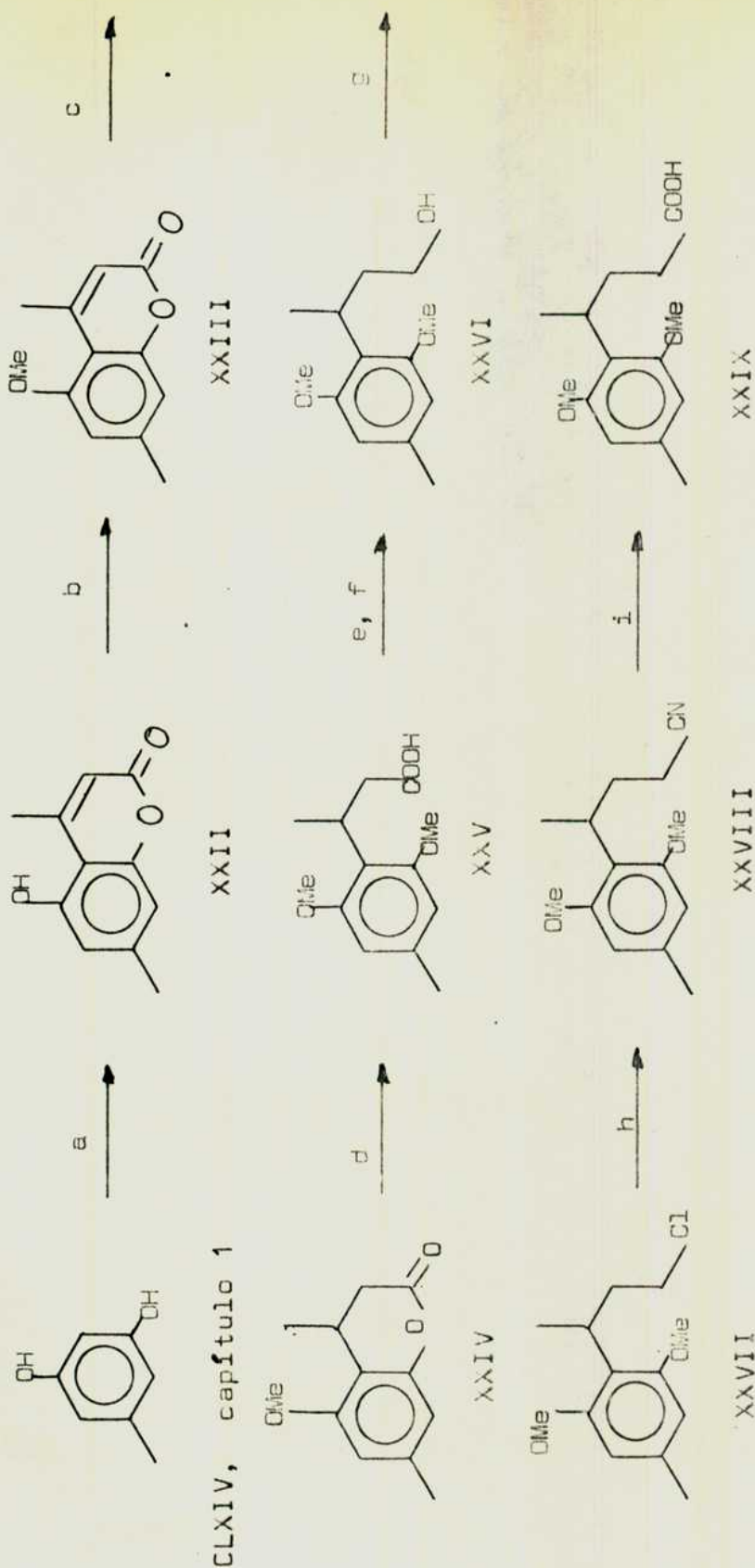
### e. Análisis de los Espectros de R.M.P.

Al igual que en el caso de los acooranos, todos los espectros de R.M.P. se consideran de primer orden. Para su estudio se los divide en i) compuestos sin carbono asimétrico y ii) compuestos con un carbono asimétrico.

#### Sustancias que no presentan en su estructura carbono asimétrico.

Todas estas sustancias presentan un protón olefínico  $\alpha$  a un carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -no saturado, que resuena entre  $\delta = 6,18$  y  $5,82$ , como un cuarteto de  $J = 1$  Hz debido a la interacción alílica con los protones del metilo unido al  $C_4$  (sustancias XXII, XXIII y XXXII) o al  $C_3$  (sustancias XXX y XXXI).

El metilo sobre la doble ligadura resuena entre  $\delta = 2,55$  y  $1,94$ . El valor de resonancia de este metilo puede ser usado para establecer la configuración del doble enlace de las sustancias XXX y XXXI. Como en los espectros de R.M.P. de estas sustancias aparece un solo doblete de  $J = 1$  Hz en la zona de  $\delta = 2$  se puede asegurar estar en presencia de uno solo de los dos isómeros, el cual debe ser el isómero E por dos motivos: i) las condiciones de reacción en las que se obtiene XXX, son tales que se esta



Reactivos: a,  $\text{AcCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{SO}_2\text{H}_2$ , T.amb., 1 noche; b,  $\text{SO}_2\text{Me}_2$ , HOK, temp.amb.; c,  $\text{H}_2$ , Pd 10% sobre carbón,  $\text{AcOH}$ , 48 hs.; d,  $\text{SO}_2\text{Me}_2$ , HOK, a reflujo 3 hs.; e,  $\text{CH}_3\text{N}_2$ ; f,  $\text{H}_4\text{Alli}$ , éter a reflujo; g,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , a reflujo 48 hs.; h,  $\text{CNNa}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $90^\circ\text{C}$  1 hora; i,  $\text{HONa}$ ,  $\text{EtOH}$  90%, a reflujo 48 hs.:-

Figura Nº 26.

blece el equilibrio termodinámico, por lo que se tendría que obtener el isómero más estable (E). ii) El protón olefínico del éster XXXI aparece a  $\delta = 6,00$ . Calculando el valor de resonancia por tablas<sup>129</sup> para el isómero E da 6,04 mientras que para el Z da 5,60. El valor de resonancia del compuesto XXX no se comparó por ser insoluble en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ .

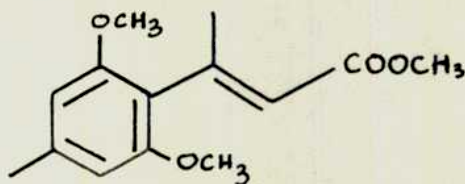
Sustancias que presentan un carbono asimétrico en su estructura.-

A) Zona aromática: esta zona de los espectros de R.M.P. de estas sustancias es muy sencilla ya que al estar simetricamente sustituido el núcleo aromático los protones unidos a él son equivalentes, y resuenan entre  $\delta = 6,35$  y  $6,40$ .

B) Análisis de la cadena lateral: el metilo unido al carbono bencílico resuena entre  $\delta = 1,16$  y  $1,27$ .

Al igual que en el caso de los acoranos, el análisis de la cadena lateral es complicado por dos factores: i) la presencia de un carbono asimétrico que hace que los dos hidrógenos del metileno unido a dicho carbono no sean equivalentes, y ii) la superposición de varias señales en la misma zona del espectro.-

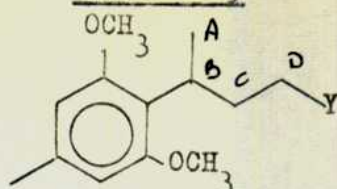
En todos los casos los valores de  $\delta$  descriptos corresponden al valor medio de los multipletes.



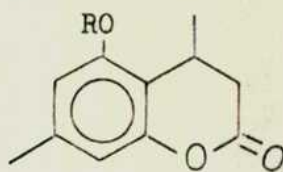
XXXI



TABLA N° 5



	$-\text{CH}_3^A$	$\text{CH}^B$	$-\text{CH}_2^C-$	$-\text{CH}_2^D-$	Y
XXV	1,26	3,95	2,83		$-\text{COOH}$
XXVI	1,22	3,42	2,00	3,42	$-\text{OH}$
XXVII	1,25	3,50	2,05	3,50	$-\text{Cl}$
XXVIII	1,27	3,55	2,10	2,10	$-\text{CH}$
XXIX	1,25	3,46	2,05	2,05	$-\text{COOH}$



	$\text{CH}_3$	$\text{CH}$	$-\text{CH}_2-$	R
XXIV	1,16	3,43	2,68	$\text{CH}_3$
XXXIII	1,21	2,20	2,75	$-\text{CO}-\text{CH}_3$

f. Análisis de los espectros de masa.

Todas las sustancias de este grupo contienen un núcleo aromático por lo que dentro de las características generales de sus espectros de masa, figuran la aparición del ión molecular con una abundancia relativa elevada (entre el 10 y 50%) y el pico base resulta siempre de la pérdida de la cadena lateral, a través de una ruptura bencílica, a excepción de



la sustancia XXX en la cual dicha ruptura está impedida por el doble enlace carbono-carbono y la sustancia XXIV debido al ciclo lactónico presentan iones distintos que las sustancias XXV-XXIX, por esto se analizan en primer término los espectros de masa de aquellas sustancias en las cuales la ruptura benfílica de la cadena mayor no está impedida.

Debido a que el núcleo aromático constituye un centro estabilizador de la carga positiva y promueve cierto tipo de rupturas y reordenamientos característicos, al igual que las sustancias aromáticas de la síntesis anterior, aparecen iones comunes a todas estas sustancias (tabla 6). De la misma forma que en el caso de los acoranos los iones comunes se racionalizan en primer término y luego se estudian las rupturas típicas de cada uno de los grupos funcionales presentes en la cadena lateral.

En todos estos compuestos existe.. las posibilidades de ruptura benfílicas: i) por pérdida de un metilo ( $M^+ - 15$ ) ~ ii) por pérdida del fragmento R. Puede verse, comparando los porcentajes correspondientes a los iones de la tercera columna con los de la cuarta, que la pérdida de este último está muy favorecida frente a la pérdida del primero<sup>112</sup>.

Los iones de  $m/e=149$  y  $119$  se producen a expensas del ión responsable del pico base ( $m/e=179$ ), por reordenamiento y posible pérdida de formaldehído<sup>113</sup>.

TABLA N° 6

Iones que pueden racionalizarse en común, en los espectros de masa de los compuestos XXV-XXIX.

Compuesto	Pico molecular	$M^+ - 15$	$M^+ - R$	$M^+ - R - 30$	$M^+ - R - 30 - 30$	Picos característicos de los hidrocarburos aromáticos
XXV	238(19)	223(3)	179(100)	149(9)	119(15)	105(3) ; 91(15) ; 65(1)
XXVI	224(12)	209(1)	179(100)	149(12)	119(18)	(9) ; (12) ; (3)
XXVII	244(3) 242(9)	227(1) 229	179(100)	149(18)	119(15)	(8) ; (16) ; (3)
XXVIII	233(20)	218(3)	179(100)	149(13)	119(10)	— ; (8) ; (1)
XXIX	252(13)	237(1)	179(100)	149(8)	119(8)	(1) ; (6) ; (1)

NOTAS: 1) el número entre paréntesis representa la abundancia relativa.

2) R representa el fragmento mayor de la cadena lateral, que se pierde por ruptura benfílica.

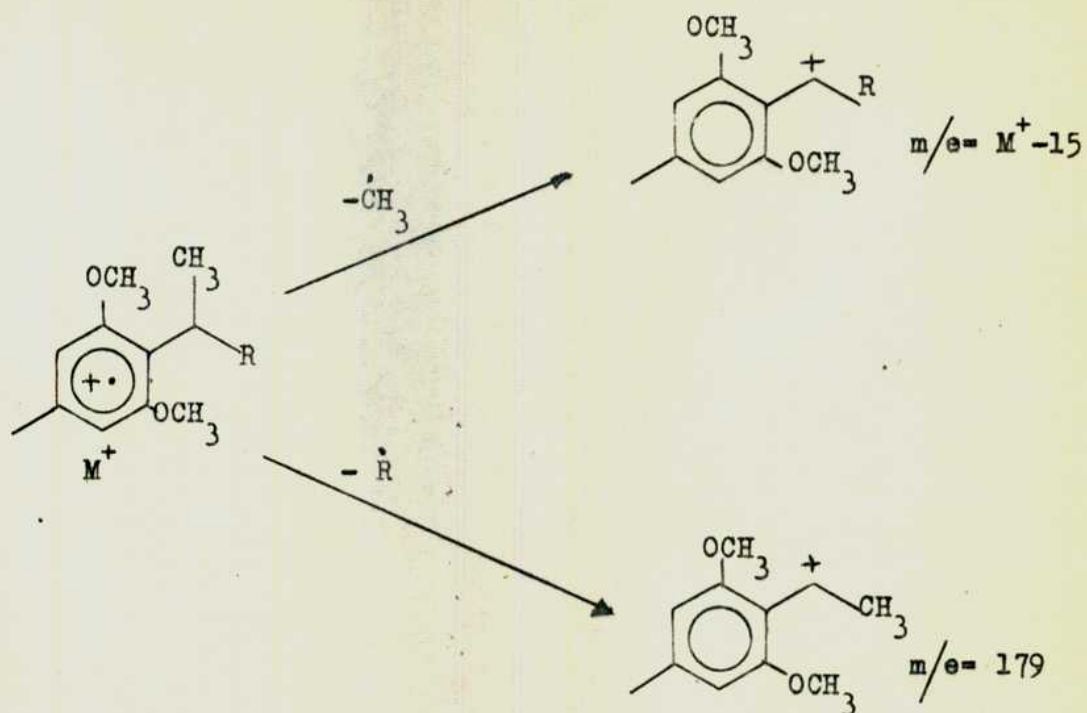


Figura N° 29: Ruptura bencílica en los compuestos XXV-XXIX.

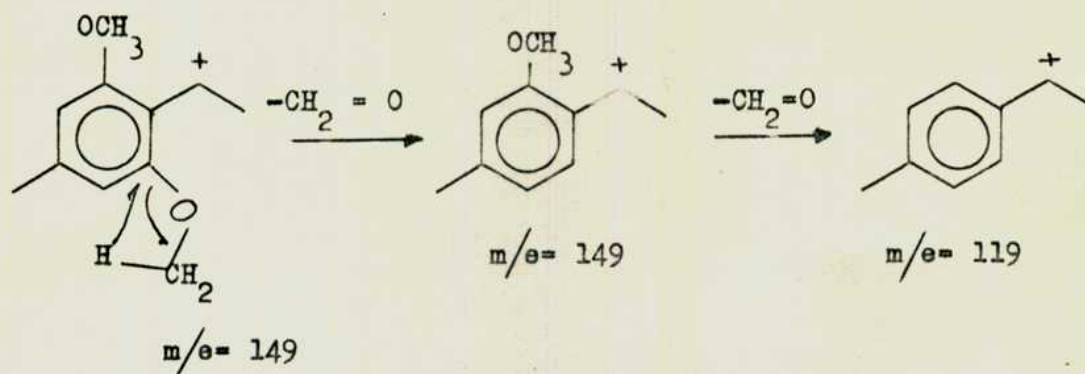


Figura N° 30: Pérdida de formaldehído de los iones de  $m/e = 179$  y  $149$ .

Además de los picos mencionados también aparecen los iones característicos de los hidrocarburos aromáticos a  $m/e=105,91$ , y 65.

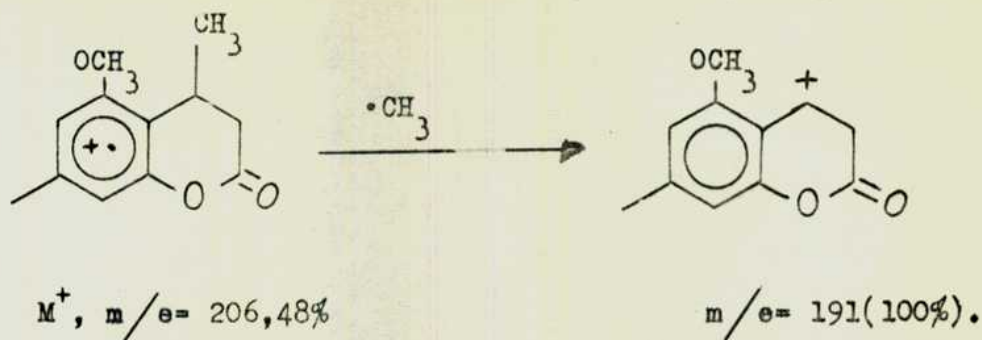
En el espectro del 3-(*o,o'*-dimetoxi-*p*-tolil)-1-clorobutano (XXVII) se observan los dobletes característicos, en la relación aproximada 3:1, separados entre sí por dos unidades de masa, correspondientes a los picos a  $m/e=244/242(3/9\%)$ ; además del pico originado por pérdida conjunta de un radical metilo y una molécula de  $\text{ClH}$  ( $m/e=191$ , 6%), análoga al caso del compuesto V.

El 4-(*o,o'*-dimetoxi-*p*-tolil)pentanonitrilo (XXVIII), sufre la eliminación de una parte de la cadena lateral con pérdida de propileno ( $m/e=191$ , 5%), similar al caso del compuesto VI (figura N° 18).

La pérdida de 42 unidades de masa puede deberse a la eliminación conjunta de ácido cianhídrico y un radical metilo similar al caso del compuesto VI.

En el compuesto XXIV debido al ciclo lactónico, que inhibe la ruptura bencílica de la cadena lateral más larga, el pico base ( $m/e=191$ ) se produce por pérdida de un radical metilo a partir del  $\text{M}^+$ , presentando este último una abundancia relativa elevada (48%).





Aparece además el pico a  $m/e = 176$  (5%) que corresponde a la pérdida de formaldehído a partir del  $M^+$  y el pico a  $m/e = 161$  (2%) que se puede racionalizar por la pérdida conjunta de un radical metilo y formaldehído del ión molecular o por pérdida de formaldehído<sup>113</sup> del pico base (figura N° 31).

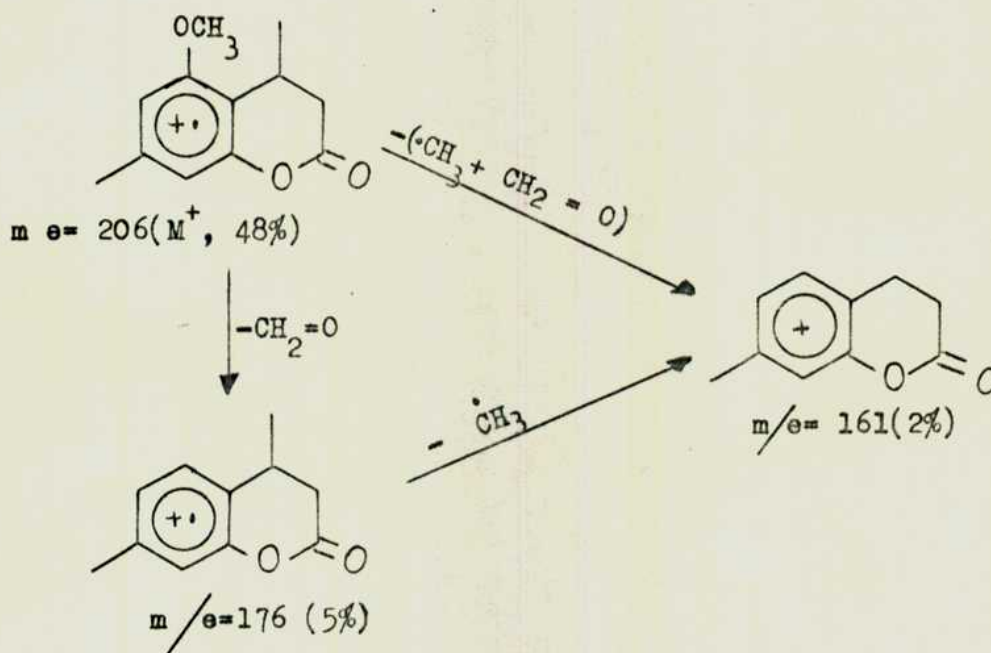
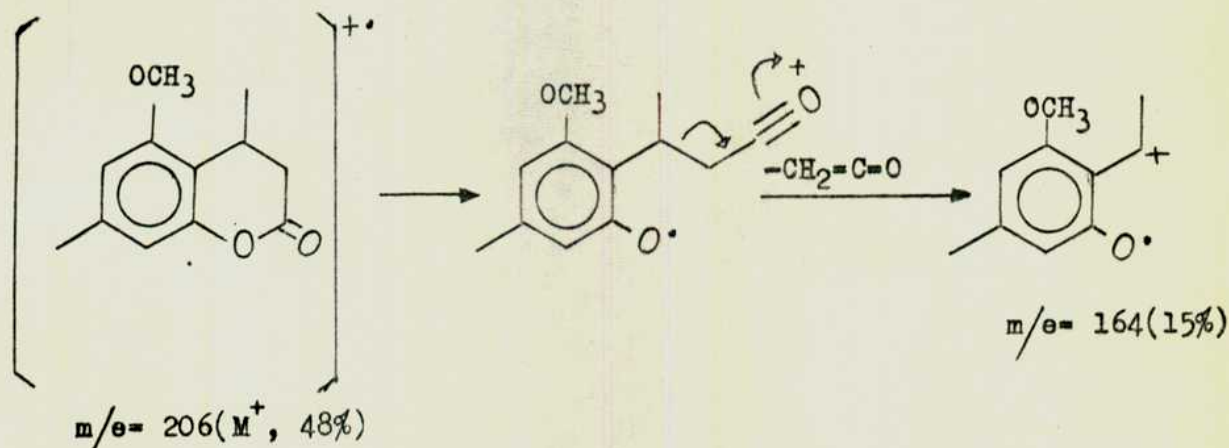


Figura N° 31: Racionalización de los picos a  $m/e = 176$  y  $161$  en el compuesto XXIV.

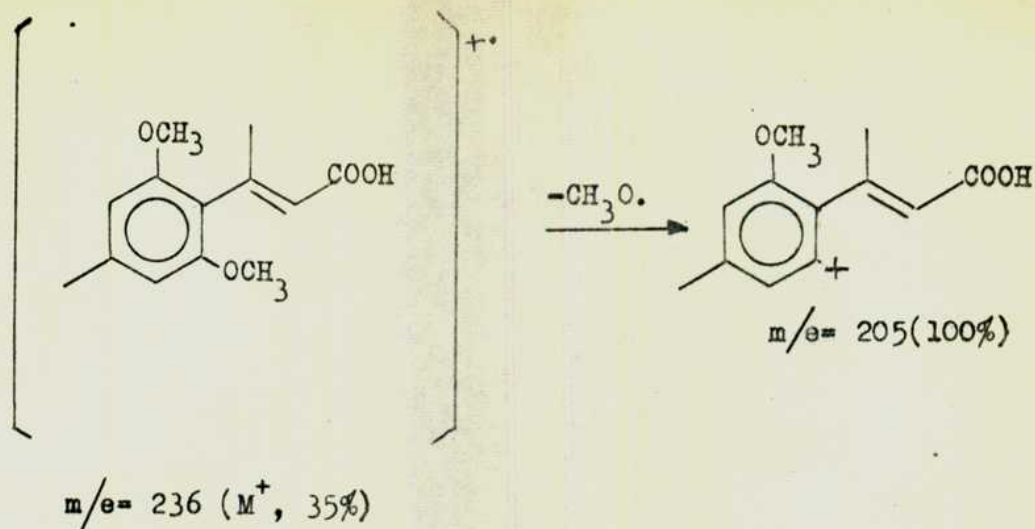
El ión radical a  $m/e=164$  (15%) se puede racionalizar por pérdida de cetena del  $M^+$ . El ión a  $m/e=149$  (40%) corresponde a la pérdida conjunta de un radical metilo y cetena a partir del  $M^+$ .



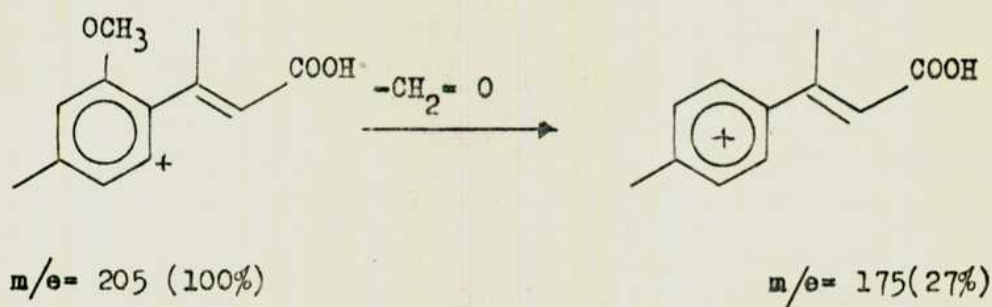
El pico a  $m/e=121$  (15%) se puede racionalizar por pérdida conjunta de un radical metilo y monóxido de carbono a partir del fragmento a  $m/e=164$ .

Finalmente también aparecen los picos correspondientes a las sustancias aromáticas a  $m/e=105$  (5%); 91 (15%) y 65 (5%).

En el compuesto XXX debido a la doble ligadura  $\alpha$ ,  $\beta$  al carboxilo, las rupturas de la cadena lateral más larga y del metilo bencílico se encuentran inhibidas y el pico base resulta de la pérdida de un radical metoxilo del ión molecular, presentando este último una abundancia relativa muy elevada (35%).



El pico correspondiente a  $m/e=175(27\%)$  resulta de la pérdida de una molécula de formaldehído a partir del pico base.



Aparecen además los picos correspondientes a la pérdida de agua ( $m/e = 218, (7\%)$ , a la pérdida conjunta de agua y un radical metilo ( $m/e=203 (23\%)$ , el pico debido a la ruptura  $\alpha$  ( $m/e=60 (5\%)$  y los picos correspondientes a las sustancias aromáticas a  $m/e=105 (21\%)$ ,  $91 (27\%)$  y  $65 (10\%)$ .

CAPITULO N° 3

PARTE EXPERIMENTAL



## General

Los puntos de fusión fueron determinado con un aparato Buchi y no están corregidos.

Los espectros de absorción en el ultravioleta (U.V.) se realizaron en un espectrómetro Beckman DK-2A, en solución de etanol 95%, utilizando como fuente una lámpara de hidrógeno.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (I.R.) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 421, o en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 137, Infraord, en dispersión en Nujol, en el caso de sustancias sólidas, o en film, en el caso de sustancias líquidas.

Los espectros de resonancia magnética protónica (R.M.P.) se efectuaron en un espectrofotómetro Varian A-60, utilizando cloroformo deuterado como solvente, excepto en los casos en que se indica lo contrario, y usando tetrametilsilano (T.M.S.) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en  $\delta$  (p.p.m.) y las constantes de acoplamiento (J) en Herz (Hz), las señales se indican en cada caso como: s (singulete), d (doblete), t (triplete), o (cuarteto), dd (doble doblete), m (multiplete) b.a. (banda ancha).

Los espectros de masa (E.M.) se realizaron a 70 ev, en un espectrómetro de masa Varian-MAT CH-7, con introducción directa de las muestras.

Las cromatografías gas líquido g.l.) se realizaron con un cromatógrafo gaseoso Hewlett-Packard 5750 B con cámara de inyección, equipada con una columna de acero de 180 cm de largo (3,2 mm. diámetro externo)

conteniendo como fase fija OV-17 3% sobre Chromosorb W H-P (80-100) y detector de ionización de llama de hidrógeno dual.-

Las cromatografías en capa delgada se realizaron utilizando como fase fija Silicagel-G (Merck) u óxido de aluminio-G (Merck), y como revelador vapores de yodo. Las cromatografías en columna se realizaron utilizando Silicagel Davison (malla 100-200) como adsorbente.-

Los microanálisis fueron realizados por la Dra. B.B. de Deferrari (Departamento de Química Orgánica, F.C.E. y N., U.B.A.).

Sobre algunos de los reactivos se llevaron a cabo los siguientes tratamientos previo a su uso: el cianuro de sodio se secó durante 12 horas a 120 °C; el dimetilsulfóxido se mantuvo durante una noche sobre hidruro de calcio y se destiló sobre el mismo, usándose recién destilado; la trifenilfosfina se disolvió en benceno anhidro, se eliminó el solvente por destilación al vacío y se conservó en un desecador con pentóxido de fósforo; el tetracloruro de carbono se secó durante una noche sobre cloruro de calcio y luego se destiló, usándose recién destilado.

4,7-Dimetilcumarina (I)

A una mezcla de 150 g de m-cresol y 130 g de acetoacetato de etilo se le agregan lentamente, con agitación y enfriamiento, 300 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente durante 4 días. Se vuelca el producto de reacción sobre 600 g de hielo con lo cual precipita un sólido amarillento. Se <sup>filtra y se</sup> lava con agua helada hasta pH=7 y se reocrystaliza de 400 ml de etanol 95%, obteniéndose 330 g (68%) de 4,7-dimetilcumarina.

p.f.: 131-132 °C (Lit<sup>78</sup> 132 °C)

I.R.: 1690  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$  no saturado, 1610  $\text{cm}^{-1}$  doble ligadura carbono-carbono, 885  $\text{cm}^{-1}$ (m), 810  $\text{cm}^{-1}$ (m) y 760  $\text{cm}^{-1}$ (m), aromático,

R.M.P.: 7,00-7,53 (m, 3H; protones aromáticos); 6,20 (o, 1H, J=1 Hz; C<sub>3</sub>-H); 2,42 (s, 3H; -CH<sub>3</sub>); 2,38 (d, 3H, J=1 Hz; -CH<sub>3</sub>).

Dimetilsulfoximina (XII)

En un balón de 500 ml equipado con un refrigerante, agitador mecánico y ampolla de presión compensada, se coloca una mezcla compuesta de 12,5 g (0,16 moles) de dimetilsulfóxido, 11,25 g (0,18 moles) de azida sódica y 145 ml de cloroformo. A esta mezcla, agitada y enfriada en un baño de hielo, se le agregan 40 ml de ácido sulfúrico concentrado en u.

período de una hora. Se calienta lentamente hasta 42°C y se agita a esta temperatura durante 24 horas. Se enfría y el producto de reacción se vuelca sobre agua, se separa la capa orgánica y la capa acuosa se lava con cloroformo (4x40 ml). La capa acuosa se lleva a pH levemente alcalino con hidróxido de sodio 40%. Se elimina el agua a presión reducida y el producto salino resultante se lava con 50 ml de etanol tibio. Se elimina el etaanol a presión reducida y las sales solubles en él se toman con 125 ml de cloruro de metileno. Se obtienen 10,3 g de la sulfóximina como un sólido blanco.

p.f.: no se tomó porque el producto es deliquescente<sup>92</sup>.

R.M.P.: 3,10(s, 6H; S-CH<sub>3</sub>); 3,25(b.a., 1H; N-H).

#### Tetrafluorborato de trietiloxonio (XIII)

Un balón de 1 litro, de tres bocas, provisto de un agitador, una ampolla y un refrigerante con un tubo de cloruro de calcio, se secan en estufa a 110 °C.

Se arma el aparato con los elementos aún calientes y se enfrían con una corriente de nitrógeno seco. En el balón se colocan 250 ml de éter etílico secado sobre sodio y 142 g (126 ml, 1,00 mol), de trifluoruro de boro eterato recién destilado. A esta solución agitada se le



agrega, gota a gota, 70 g (59,5 ml, 0,76 moles), de epíclorhidrina a una velocidad tal de mantener una ebullición vigorosa. Terminada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante una hora más y se deja luego a temperatura ambiente por una noche. El agitador se reemplaza por un tubo de vidrio sinterizado y el éter etílico sobrenadante se separa de la masa cristalina de tetrafluorborato de trietiloxonio (durante esta operación se burbujea nitrógeno para evitar que la humedad atmosférica entre en el balón). Los cristales se lavan con tres porciones de 250 ml de éter etílico secado sobre sodio. El balón se transfiere a una caja seca, y el tetrafluorborato de trietiloxonio se recoge sobre un filtro de vidrio sinterizado y se envasa en una corriente de nitrógeno seco. Se obtiene como un sólido blanco cristalino.

#### Tetrafluorborato de (dietilamino) dimetiloxosulfonio (XIV)

En un erlenmeyer de 1 litro, equipado con tubo de cloruro de calcio, se disuelven 5,1 g (0,55 moles) de dimetilsulfóximina en 75 ml de cloruro de metileno anhidro y se enfría en baño de agua. A esta solución se le agrega 12 g (0,06 moles) de tetrafluorborato de trietiloxonio y se agita vigorosamente con agitador magnético. Después de 15 minutos se agregan 30 g de carbonato de sodio anhidro y la mezcla resultante se agita por tres horas. Se le agregan luego 11 g más de tetrafluorborato de trietiloxonio y se agita por una hora más. Se eliminan las sales inorgánicas

por filtración y se lavan con 750 ml de etanol tibio. Se elimina el cloruro de metileno por destilación y el residuo obtenido se agrega a la solución etanólica. Esta última se reduce a aproximadamente  $\frac{2}{3}$  de su volumen original. En este punto se enfría y se obtienen 10 g de la sal de sulfóximina cruda. Se recristaliza de etanol y se obtienen 9 g (70%) de tetrafluorborato de (dietilamino) dimetiloxonio como un sólido blanco.

p.f.: 106-107 °C (literatura<sup>90</sup> 107-108 °C).

R.M.P.: 4,08 (s, 6H; S-CH<sub>3</sub>); 3,80-3,44(o, 4H, J=7 Hz; N-CH<sub>2</sub>); 1,08-1,36 (t, 6H, J=7 Hz; -CH<sub>3</sub>).

#### Metiluro de (dietilamino) metiloxosulfonio (XV)

En un balón de 25 ml de tres bocas, provisto de una ampolla, un tubo de entrada de gases y un cierre de goma, se colocan 6 mmoles de hidruro de sodio (como una dispersión al 59% en aceite mineral) y 3 ml de DMSO, bajo atmósfera de nitrógeno. A esta solución agitada, se le agregan 1,42 g (6 mmoles) de tetrafluorborato de (dietilamino) dimetiloxosulfonio disueltos en 6 ml de DMSO a lo largo de 15 minutos. Hay una vigorosa evolución de hidrógeno, y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente con ayuda de un baño de agua. Después de unos pocos minutos se obtiene una solución clara.

#### Transferencia del metileno

Al iluro así obtenido se le agrega una solución de 870 mg (5 mmoles)

de 4,7-dimetiloumarina en 4 ml de DMSO a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente por 48 horas. Se vuelca el producto de reacción sobre 100 ml de agua y se extrae con éter etílico (3x50 ml), se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente a presión reducida. Se obtiene un residuo blanco amarillento, el cual reoristalizado de etanol 95% demostró ser la 4,7 dimetiloumarina inalterada.

#### 4,7-dimetil-3,4-dihidrocumarina.(II)

Se disuelven 15 g de I en 150 ml de ácido acético glacial y se agrega a la solución 2,25 g de paladio 10% sobre carbón. Esta mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno a 50 psia durante 48 horas. Se elimina el catalizador por filtración a través de celite y se evapora el solvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillento. Se destila el aceite a presión reducida (6mm) y se recoge la fracción de p.e. 139-142 °C. Se obtienen 14,6 g (96%) de 4,7-dimetil-3,4-dihidrocumarina como un aceite incoloro.

p.e.: 139-142 °C / 6 mm (lit<sup>93</sup> 122 / 1,25 mm Hg)

I.R.: 1760  $\text{cm}^{-1}$  (f) carbonilo; 850  $\text{cm}^{-1}$  (m), 820  $\text{cm}^{-1}$  (m), aromático.

R.M.P.: 7,24-6,85 (m, 3H; protones aromáticos); 3,34-2,83 (m, 1H;  $\text{C}_4\text{-H}$ ); 2,83-2,50 (m, 2H;  $\text{C}_3\text{-H}$ ); 2,33 (s, 3H;  $\text{C}_7\text{-CH}_3$ ); 1,27 (d, 3H,  $\text{J}=7$  Hz;  $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ).

3-(o-Hidroxip-tolil)-1-butanol (X)

Una solución de 10,5 g (60 mmole) de II en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro se agrega, gota a gota, a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (9g) en 180 ml de tetrahidrofurano anhidro. Una vez terminada la adición se calienta a reflujo durante 20 horas, se enfría, se destruye el exceso de hidruro de aluminio y litio, primero con acetato de etilo luego hielo, agua y finalmente con ácido clorhídrico concentrado hasta disolución del hidróxido de aluminio formado. El producto de reacción se extrae con cloroformo (3x150 ml), se lava la fase clorofórmica con agua (2x150 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se obtienen 9,12 g (90%) de un sólido amarillento que puede ser usado en la reacción siguiente sin purificación ulterior. Una pequeña fracción se recristaliza de éter de petróleo, obteniéndose un sólido blanco.

p.f.: 72,5-73,5 °C / éter de petróleo.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$ : 280 nm ( $\epsilon = 2292$ ) y 275 nm ( $\epsilon = 2430$ ); ( $c = 1,44 \times 10^{-4}$  moles/litro.).



I.R.  $3370\text{ cm}^{-1}$  (f)-O-H;  $3260-2500\text{ cm}^{-1}$  (b.a.) (f) Ph-O-H;  $860\text{ cm}^{-1}$  (m),  
 $810\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $730\text{ cm}^{-1}$  (m) aromático.

R.M.P.: 7,14- 6,65 (m, 3H; protones aromáticos); 3,88-3,00 (m, 4H; -O-H,  
 $C_3$ -H,  $C_1$ -H, 1H desaparece con  $D_2O$ ); 2,25 (s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 1,40-2,25  
 (m, 3H, -O-H;  $C_2$ -H, 1H desaparece con  $D_2O$ ); 1,28 (d, 3H, J=7 Hz;  
 $C_4$ -CH<sub>3</sub>).

E.M.: 180 (17%,  $M^+$ ); 135 (100%,  $M^+ - .CH_2 - CH_2 - OH$ ); 91 (20%).

Microanálisis: calculado para  $C_{11}H_{16}O_2$ , C: 73,30%; H: 8,95%  
 encontrado C: 73,10%; H: 8,97%

### 3-(o-Metoxi-p-tolil)1-butanol (IV)

Método i:

Se disuelven 7,2 g (40 mmoles) de X en 60 ml de una solución al 10% de hidróxido de potasio en metanol, se agregan 4 ml de yoduro de metilo y se mantiene a reflujo durante media hora. Se le agregan 2 ml más de yoduro de metilo y 15 ml de hidróxido de potasio 10% en metanol y se mantiene a reflujo por media hora más. Se elimina el metanol por destilación a presión reducida, se trata el residuo con 150 ml de agua y se extrae con cloroformo (3x150 ml), se lava la fase orgánica con hidróxido de sodio 10% (2x100 ml), luego con agua (2x150 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro

y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El aceite amarillo así obtenido se destila a presión reducida (5mm) y se recoge la fracción de p.e. 140-141 °C. Se obtienen 5,82 g (75%) de 3-(o-metoxi-p-tolil)-1-butanol, como un aceite incoloro (Mét. ii en pág. 127 ).

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$ : 281 nm ( $\epsilon = 2158$ ) y 275 nm ( $\epsilon = 2230$ ); ( $c = 1,39 \times 10^{-4}$  moles/lit).

I.R.: 3350  $\text{cm}^{-1}$  (f) R-OH; 820  $\text{cm}^{-1}$  (m) y 860  $\text{cm}^{-1}$  (m) aromático.

R.M.P.: 7,12-6,60(m, 3H; protones aromáticos); 3,92(s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>); 3,70-3,10(m, 3H; C<sub>1</sub>-H y C<sub>3</sub>-H); 2,23(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 2,10(s, desaparece con D<sub>2</sub>O 1H; -O-H); 1,50(2.00(m, 2H; C<sub>2</sub>-H) 1,23(d, 3H, J=7 Hz; C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> ).

E.M.: 194(19%, M<sup>+</sup>); 179 (2%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 149(100%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH); 119 (19%); 105 (10%); 91 (28%).

Microanálisis: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: C: 74,19%; H: 9,34%

Encontrado

C: 73,90%; H: 9,29%

### 1-Cloro-3-(o-metoxi-p-tolil)-butano. (V)

Se disuelven 3,92 g (20 mmoles) de IV y 7,86 g (30 mmoles) de trifenilfosfina en 50 ml de tetracloruro de carbono en un balón de 250 ml, equipado con refrigerante y tubo de cloruro de calcio. La solución obtenida se calienta a reflujo durante 22 horas. Luego de los cual se enfría y

se le agregan 150 ml de hexano para precipitar el óxido de trifenilfosfina formado. Se filtra al vacío, se elimina el solvente a presión reducida y el aceite amarillo obtenido se destila al vacío (6 mm) y se recoge la fracción de p.e. = 125-127 °C. Se obtienen 3,69 g (86%) de 1-cloro-3-(*o*-metoxi-*p*-tolil)-butano como un aceite incoloro.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  281,5 nm ( $\epsilon$  = 2296) y 275,5 nm ( $\epsilon$  = 2352); ( $c = 3,5 \times 10^{-4}$  moles/lit).

I.R.: 860  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$  y 820  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$  aromático; 730  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$  RCl.

R.M.P.: 7,18-6,70(m, 3H; protones aromáticos); 3,82(s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>); 3,13-3,60(m, 3H; C<sub>1</sub>-H y C<sub>3</sub>-H); 2,32(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 2,30-1,60(m, 2H, C<sub>2</sub>-H); 1,22(d, 3H, J=7 Hz; C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 214 (3,25%, M<sup>+</sup> + 2); 212 (10%, M<sup>+</sup>); 197 (1%); 161 (4%); 149(100%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl); 119 (17%) 117(15%); 105(11%); 91(34%).

#### Microanálisis:

Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClO; C: 67,80; H: 8,00; Cl: 16,70;

Encontrado C: 67,92; H: 8,07; Cl: 16,79.

4-(*o*-Metoxi-*p*-tolil)-pentanonitrilo(VI)

Se disuelven 4,5 g de cianuro de sodio en 150 ml de dimetilsulfóxido en un balón de 500 ml de tres bocas, provisto de un refrigerante con tubo de cloruro de calcio, ampolla de decantación y un adaptador con termómetro. Se calienta esta solución en un baño de aceite a 100 °C y se agregan 5 g (23,3 mmoles) de V, gota a gota. Una vez terminada la adición se mantienen durante media hora a 100°C. Se enfría y se vuelca sobre 500 ml de agua, se extrae con cloroformo (5x250 ml), se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio (3x200 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se obtienen 4,25 g (90%) del nitrilo como un aceite amarillo claro, que se puede usar en el paso siguiente sin otra purificación. Una pequeña porción se destila al vacío (7mm) y se recoge la fracción de p.e.= 85-87 °C.

U.V.  $\lambda_{\text{máx.}}$  281 nm ( $\epsilon$  =1984) y 274 nm ( $\epsilon$  =2012) ( $c=1,75 \times 10^{-4}$  moles / lt)

I.R.: 2220  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$  nitrilo; 820  $\text{cm}^{-1}$  y 850  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$  aromático.

R.M.P.: 7,10-6,65(m, 3H; protones aromáticos); 3,78(s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>);  
 3,45-3,00(m, 1H; C<sub>4</sub>-H); 2,30(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 2,20-1,60(m, 4H;  
 C<sub>2</sub>-H y C<sub>3</sub>-H); 1,22(d, 3H, J=7 Hz; C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 203 (20%, M<sup>+</sup>); 161 (5%); 149 (100%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN); 119 (15%);  
 105 (5%); 91 (15%).

#### Microanálisis:

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, C: 76,81%; H: 8,43%; N: 6,89%

Encontrado C: 76,56%; H: 8,39%; N: 6,57%

#### Ácido 4-(o-metoxi-p-tolil)-pentanoico (VII)

Una solución de 2 g (10 mmoles) de VI y 11g de hidróxido de sodio en 100 ml de etanol 90% se calienta a reflujo durante 48 horas. Se elimina el solvente a presión reducida, se toma el residuo con agua y se lleva a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión ácida resultante se extrae con cloroformo (3x80 ml), se lava la fase orgánica con agua (2x100 ml) y se extrae con solución de bicarbonato de sodio al 5% (4x100 ml). La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con cloroformo (3x150 ml), el cual se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se obtienen 2 g de un aceite amarillo claro que puede usarse en la reacción siguiente sin otra purificación.



Este aceite amarillo tratado con agua a ebullición cristaliza como un sólido blanco de p.f.=41-42 °C.

I.R.: 3300-2400  $\text{cm}^{-1}$ (f) -O-H de ácido; 1710  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo de ácido; 850  $\text{cm}^{-1}$ (m) y 820  $\text{cm}^{-1}$ (m) aromático.

R.M.P.: 11,45(b.a. desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H; protón de ácido ); 7,14-6,66 (m, 3H; protones aromáticos); 3,78 (s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>); 3,46-2,90 (m, 1H; C<sub>4</sub>-H); 2,32(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>) 2,50-1,60(m, 4H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,22 (d, 3H, J=7 Hz; C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

Debido a la dificultad en purificar este ácido, se lo caracterizó a través de su éster metílico, preparado según la técnica general indicada en la página 128.

4-(6-Metoxi-p-tolil)-pentanoato de metilo XVIII)

p.e.: 110-112 °C /3mm.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  280,5 nm(  $\epsilon$  =1978) y 274 nm(  $\epsilon$  =2135) ( $c=1,78 \times 10^{-5}$  moles /lt)

I.R.: 1730  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo de éster; 850  $\text{cm}^{-1}$ (m) y 820  $\text{cm}^{-1}$ (m) aromático.

R.M.P.: 7,18-6,60(m, 3H; protones aromáticos); 3,78(s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>); 3,60 (s, 3H; -COOCH<sub>3</sub>); 3,54-2,88(m, 1H; C<sub>4</sub>-H; 2,31 (s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 2,40-1,60(m, 4H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,21 (d, 3H, J=7 Hz; CH<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 236 (14%, M<sup>+</sup>) ; 206 (5%, M<sup>+</sup>-30); 161 (8%); 149 (100%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>) 119 (12%); 105 (5%); 91 (8%).

Microanálisis: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, C: 71,16%; H: 8,53%.

encontrado

C: 71,12%; H: 8,69%.

### Ácido 3-(o-metoxi-p-tolil)-butanoico. (III)

Una solución de 5,16 g (28,5 mmoles) de II en 50 ml de etanol 95% 50 ml de sulfato de dimetilo y 125 ml de hidróxido de potasio 10% se calienta a 100°C. Durante una hora se van agregando 200 ml de hidróxido de potasio 10% y 75 ml de sulfato de dimetilo de modo que la solución sea siempre básica. Se enfría el producto de reacción y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose 5,5 g del ácido 3-(o-metoxi-p-tolil)-butanoico como un precipitado blanco amarillento. Este producto se puede usar en el paso siguiente sin una purificación ulterior. Una pequeña porción se re-cristaliza de éter de petróleo.

p.f.: 86-87 °C /éter de petróleo.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  280 nm ( $\epsilon$  = 6069) y 274 nm ( $\epsilon$  = 6300) ( $c=8,65 \times 10^{-5}$  moles/lit).

I.R.: 3300-2400  $\text{cm}^{-1}$  (b.a.) (f)-O-H de ácido; 1700  $\text{cm}^{-1}$  (f) carbonilo de ácido; 860  $\text{cm}^{-1}$  (m) y 820  $\text{cm}^{-1}$  (m) aromático.

R.M.P.: 11,25 (b.a. desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H; protón de ácido); 7,18-6,65 (m, 3H; protones aromáticos); 3,80 (s, 3H;  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 3,90-3,35 (m, 1H;  $\text{C}_3-\text{H}$ ); 2,75-2,46 (m, 2H;  $\text{CH}_2-\text{COOH}$ ); 2,21 (s, 3H;  $\text{Ph}-\text{CH}_3$ ); 1,26 (d, 3H,  $J=7$  Hz;  $\text{C}_3-\text{CH}_3$ ).-

E.M.: 208 (16%,  $\text{M}^+$ ); 193 (8%,  $\text{M}^+-15$ ); 149 (100%,  $\text{M}^+-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ); 119 (20%); 105 (14%); 91 (26%).

Microanálisis: Caloulado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ , C: 69,21%; H: 7,74%.

Encontrado C: 69,02%; H: 7,72%.

### 3-(o-Metoxi-p-tolil)-1-butanol (IV)

Método ii:

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio en éter anhidro (75 ml) se le agregan gota a gota 4,78 g ( 23 mmoles) de III en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, diluidos con 75 ml de éter anhidro. Una vez terminado el agregado se mantiene a reflujo durante 24 horas. Se destruye el exceso de hidruro de aluminio y litio con acetato de etilo, luego se agrega hielo, agua y finalmente ácido clorhídrico concentrado hasta disolución del hidróxido de aluminio formado. Se separa la fase etérea y la fase

acuosa se extrae con éter etílico (3x150 ml), juntándose con la anterior. La fase etérea se lava con solución de cloruro de sodio, se seca con cloruro de calcio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 4,43 g (99%) de un aceite amarillo claro, idéntico al obtenido por el otro método (página 120).

#### Técnica general de metilación con diazometano.

Se disuelven 200 mg. del ácido en 50 ml de éter anhidro y se trata gota a gota con una solución etérea de diazometano (preparada a partir de 10 g de N-nitroso N-metil urea) hasta color amarillo persistente de la mezcla de reacción. Se destruye el exceso de diazometano con ácido acético glacial y se elimina el solvente a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se bidestill a presión reducida.

#### Reacción de Birch

Se agrega una solución del compuesto a reducir, III ó VII (8 mmoles) en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro y 150 ml de t-butanol anhidro a 400 ml de amoníaco líquido recién bidestillado. A esta mezcla se le agregan 5,6 g de litio en pequeñas porciones durante 15 minutos. La suspensión azul oscuro resultante se mantiene a reflujo durante 5 horas, luego de lo cual se agrega etanol absoluto con mucho cuidado hasta que la suspensión quede blanca. Se deja evaporar el amoníaco, manteniendo la suspensión a temperatura ambiente durante toda la noche, luego de lo cual se elimina el

solvente a presión reducida, se obtiene el residuo blanco obtenido con 150 ml de ácido clorhídrico 1N y se calienta a reflujo durante una hora. Se enfría y se extrae con cloruro de metileno (3x100 ml), se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillo claro que no presenta protones aromáticos por R.M.P. El rendimiento varía entre 90-94%.

Ácido 3-(3-metil-2-ciclohexenon-6-il)-butanoico (XVII)

p.f.: 91-92 °C / benceno-éter de petróleo.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  231 nm ( $\epsilon = 34198$ ) ( $c = 2,12 \times 10^{-5}$  moles lt).

I.R. 3300-2400  $\text{cm}^{-1}$  (b.a.) (f) -O-H de ácido; 1690  $\text{cm}^{-1}$  (f) carbonilo de ácido; 1660  $\text{cm}^{-1}$  (f) carbonilo  $\alpha, \beta$  no saturado.

R.M.P. : 9,75 (b.a. desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H; protón de ácido); 5,94-5,8<sup>o</sup> (o, 1H, J=1 Hz; protón olefínico); 2,90-1,65(m, 8H; protones alifáticos); 1,94(s, 3H,  $\text{HC}=\text{C}-\text{CH}_3$ ) 0,98(t, 3H, J=7 Hz;  $\text{C}_3\text{CH}_3$ ).

El producto crudo de reacción se reocrystaliza de benceno-éter de petróleo hasta p.f. constante. El sólido blanco así obtenido se reocrystaliza de benceno y después de tres reocrystalizaciones se obtiene uno de ellos puro, (ver R.M.P. páginas 69 y 70, que muestra un doblete a  $\delta = 0,92$ .



E.M.: 196(2%,  $M^+$ ); 178 (2%,  $M^+ - H_2O$ ); 137(11%); 110 (64%); 82(100%);

Microanálisis: Calculado para  $C_{11}H_{16}O_3$ , C: 67,32; H: 8,22.

Encontrado

C: 67,45; H: 8,27.

3-(3-Metil-2-ciclohexenon-6-il)-butanoato de metilo (XX)

p.e.: 116-120 °C / 3 mm

E.M.: 210 (3%,  $M^+$ ); 179 (6%); 151 (3%); 137 (27%); 110 (82%); 95 (27%);  
82 (100%).

Acido 4-(3-metil-2-ciclohexenon-6-il)-pentanoico (VIII)

I.R.: 3700-2300  $cm^{-1}$ (f) (b.a.)-O-H de ácido; 1730  $cm^{-1}$ (f) carbonilo de  
ácido; 1660  $cm^{-1}$ (f) carbonil  $\alpha, \beta$  no saturado.

R.M.P.: 8,90 (b.a. desaparece con  $D_2O$ , 1H; protón de ácido); 5,93-5,80  
(o, 1H, J=1 Hz; protón olefínico); 2,55-1,10(m, complejo, 10H; pro-  
tones alifáticos); 1,92 (s, 3H; C=C-CH<sub>3</sub>); 0,89(t, 3H, J=7 Hz;  
C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

4-(3-metil-2-olohexenon-6-il)-pentanoato de metilo(XIX)

p.e.: 118-121 °C / 3mm

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  233 nm ( $\epsilon$  = 13267) ( $c$  = 6,03 moles / lt.)I.R.: 1730  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo de éster; 1660  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -no saturado.

R.M.P.: 5,94-5,80(c, 1H,  $J$ =H<sub>3</sub>; protón olefínico); 3,67(s, 3H; -COOCH<sub>3</sub>);  
 2,55-1,10(m, complejo 10H; protones alifáticos); 1,92(s, 3H; C=C-CH<sub>3</sub>);  
 0,89(t, 3H,  $J$ =7 Hz; C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 224 (4%, M<sup>+</sup>); 193 (4%); 151 (8%); 131 (24%); 110 (100%); 95(23%);  
 82 (47%).

Microanálisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, C: 69,61; H: 8,99

Encontrado

C: 69,05; H: 9,41

Reacción de Birch sobre 3-(*o*-metoxi-*p*-tolil)-1-butanol (IV)

Se agrega una solución de 970 mg (5 mmoles) de IV en 20 ml de éter anhidro y 20 ml de *t*-butanol anhidro a 40 ml de amoníaco recientemente bides-tilado. A esta mezcla se le agregan 300 mg de litio en pequeñas porciones durante 15 minutos. La suspensión azul oscuro resultante se mantiene a reflujo durante 32 horas, luego se le agrega etanol absoluto con mucho cuidado hasta que la suspensión quede blanca. Se deja evaporar el amoníaco, mantenien

do la suspensión a temperatura ambiente toda la noche, luego de lo cual se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se toma el residuo blanco obtenido con 120 ml de ácido clorhídrico 1N y se calienta a reflujo durante una hora. Se enfría y se extrae con cloruro de metileno (3x100 ml) se lava la fase orgánica con agua (2x100 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillo claro, que presenta un 8% de producto aromático por R.M.P. Este aceite se cromatografía en placa preparativa y se obtiene XVI como aceite amarillo pálido.

I.R.:  $3350\text{ cm}^{-1}$ (f) R-OH;  $1660\text{ cm}^{-1}$ (f) carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$  no saturado.

R.M.P.: ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ); 5,98(c, 1H, J=1 Hz; C=C-H); 3,54 (t, 2H, J=7 Hz;  $\text{C}_1\text{-H}$ ); 2,7-1,6(m complejo, 9H, uno desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ; protones alifáticos y -O-H); 1,92 (d, 3H, J=1 Hz; C=C- $\text{CH}_3$ ); 0,90(t, 3H;  $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ). (Bz-d<sub>6</sub>), 5,80(c, 1H, J=1 Hz; protón olefínico); 3,18 y 3,28 (doble t, 2H, J=7 Hz;  $\text{C}_1\text{-H}$ ); 1,9-1,1 (m complejo, 9H, uno desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ; protones alifáticos y -O-H); 1,3 (d, 3H, J=1 Hz; C=C- $\text{CH}_3$ ); 0,72 y 0,69 (d.d., 3H, J=7 Hz;  $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ).

#### Espiro (4,5)-4,8-dimetil-1,6-diceto-7-deceno IX

Una mezcla de 420 mg de VIII (2 mmoles) 2,6 g de ácido acético glacial y 1,3 g de ácido polifosfórico se agitan a  $100^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Se vuelca el producto de reacción sobre agua helada y se extrae con benceno (3x100 ml), se lava la fase orgánica con bicarbonato de sodio 5% (2x100 ml),

agua (2x100 ml) se seca y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El residuo oscuro obtenido se toma con 20 ml de etanol 95% y se filtra a través de una columna de carbón-celite (relación carbón/celite 1:1; relación carbón/sustancia 50:1), se eluye con etanol 95% (900 ml), se elimina el solvente por destilación a presión reducida y se obtienen 200 mg del espirano (50%) como un sólido blanco cristalino.

p.f.: 60-61 °C / éter de petróleo.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  233 nm ( $\epsilon = 13780$ ) ( $c = 2,54 \times 10^{-5}$  moles/lit.)

I.R.: 1740  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo de ciclopentanona; 1660  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -no saturado.

R.M.P.: 6,00-5,85(m, 1H; protón olefínico); 3,15-2,50(m complejo, 9H; protones alifáticos); 1,98 (s, 3H; C=C-CH<sub>3</sub>); 0,98(d, 3H, J=7 Hz; C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 192(24%, M<sup>+</sup>); 174 (14%); 137 (100%); 82 (85%).

Microanálisis: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>12</sub>, C: 74,97; H: 8,39

Encontrado

C: 75,06; H: 8,57

#### 4,7-Dimetil-5-hidroxicumarina XXII

A una mezcla de 10 g (0,07 moles) de orcinol monohidrato y 10,4 g (0,08 moles) de acetoacetato de etilo se le agregan, lentamente y con agitación y enfriamiento, 41 g de ácido sulfúrico concentrado. La solución re-

sultante se agita durante una noche a temperatura ambiente, luego de lo cual se vuelca sobre 250 g de hielo, con cual precipita un sólido amarillento. Se lava con agua helada hasta pH=7 y se recristaliza de etanol 95%, obteniéndose 12,2 g (85%) de 4,7-dimetil-5-hidroxicumarina como un sólido blanco amarillento.

p.f.: 250-252 °C / etanol 95% (literatura<sup>130</sup> 248-250°C).

I.R.: 3500-2600  $\text{cm}^{-1}$ (f) Ph-O-H; 1660  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo, <sup>$\alpha,\beta$</sup>  no saturado; 855  $\text{cm}^{-1}$ (m) y 840  $\text{cm}^{-1}$ (f) aromático.

R.M.P.: (DMSO- $d_6$ ); 10,50(b.a., desaparece con  $D_2O$ , 1H; Ph-o-H) 6,59(s, 2H; protones aromáticos); 6,05(o, 1H, J=1 Hz; protón olefínico); 2,52(d, 3H, J=1 Hz; HC=C-CH<sub>3</sub>); 2,28(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>).

#### 4,7-Dimetil-5-metoxicumarina XXIII

Método 1: se disuelven 1,9 g (10 mmoles) XXII en 62 ml de una solución al 10% de hidróxido de potasio en metanol (11 mmoles), se agrega 1 ml de yoduro de metilo y se mantiene a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el metanol por destilación a presión reducida, se trata el residuo con 15 ml de agua y se extrae con cloroformo (3x15 ml), se lava la fase orgánica con hidróxido de sodio 5% (2x20 ml), luego con agua (2x20 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El sólido amarillo así obtenido se recristaliza de etanol 95%, obteniéndose 1,22 g (60%) de 4,7-dimetil-5-metoxicumarina como un



sólido blanco.

Método ii: se disuelven 4,47 g (23,5 mmoles) de XXII en 20 ml de hidróxido de sodio 5% (24 mmoles) y a esta solución se le agregan, a temperatura ambiente, 125 ml de sulfato de dimetilo a lo largo de 6 horas. Mientras se agrega el sulfato de dimetilo, la solución se mantiene básica mediante el agregado de solución de hidróxido de sodio al 10%. La suspensión básica resultante se diluye con agua y se extrae con cloroformo (4x150 ml), la fase orgánica se lava con agua (2x200 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se obtienen 3,84 g (80%) de un sólido amarillento que se recristaliza de etanol 95%.

p.f.: 144-145 °C / etanol 95%; (literatura<sup>130</sup> 145°C).

I.R.: 1700  $\text{cm}^{-1}(\text{f})$  carbonilo; 1600  $\text{cm}^{-1}(\text{f})$  y 840  $\text{cm}^{-1}(\text{f})$  aromático.

R.M.P.: 6,73(s, 1H) y 6,53(s, 1H) protones aromáticos; 6,04(o, 1H, J=1 Hz; C=C-CH<sub>3</sub>); 3,86(s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>); 2,52(d, 3H, J=1 Hz; C=C-CH<sub>3</sub>); 2,40 (s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>).

#### 4,7-Dimetil-5-acetoxicumarina XXXII

A una mezcla de 1,14 g (6 mmoles) de XXII y 7,5 ml de piridina anhidra, se le agregan 3 ml de anhídrido acético. La solución resultante se agita vigorosamente por unos minutos con lo cual precipita un sólido blanco. Se vuelca el producto de reacción en 20 ml de agua y se filtra el precipita

do blanco obtenido, se lava con ácido clorhídrico 2 N y luego con agua hasta pH neutro y se seca, obteniéndose 1,38 g (90%) de 4,7-dimetil-5-acetoxi-cumarina como un sólido blanco.

p.f.: 200-202°C / etanol 95% (literatura<sup>130</sup> 200 °C).

I.R.: 1680  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo; 1660  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -no saturado.

R.M.P.: 7,08(s, 1H) y 6,82(s, 1H) protones aromáticos; 6,20(o, 1H, J=1 Hz; C=C-H ); 2,44(d, 3H, J=1 Hz; C=C-CH<sub>3</sub>); 2,41(s, 3H; ph-CH<sub>3</sub>); 2,38 (s, 3H; -OCOCH<sub>3</sub>)

Ácido  $\beta$ -metil-O,O'-dimetoxi-p-metiloinámico (XXX)

A una solución de 0,542 g (2,85 mmoles) de XXII y 0,15 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua se le agregan, gota a gota, 5 ml de sulfato de dimetilo. Aparece un sólido amarillento. A la suspensión así obtenida se le agrega 10 ml de hidróxido de sodio 10% y se calienta a reflujo hasta obtener una solución amarillo rojiza. Se le agrega durante una hora 30 ml de hidróxido de sodio 10% y 13 ml de sulfato de dimetilo de modo que la solución sea siempre básica. Durante la reacción precipita un sólido blanco inorgánico. Se enfría el producto de reacción, se separa el producto inorgánico por filtración y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado obteniéndose 0,60 g (90%) del ácido  $\beta$ -metil-O,O'-dimetoxi-p-metiloinámico como un sólido blanco amarillento. Este producto se reprecipita de etanol 95%.

p.f.: 205-206°C/etanol 95%.

U.V.  $\lambda_{\text{máx.}}$  280 nm ( $\epsilon = 2076$ ) (C=9,15 moles/litro).

I.R.: 3300-2500  $\text{cm}^{-1}$ (f) (b.a.)-O-H de ácido carboxílico; 1690  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo de ácido  $\alpha, \beta$ -no saturado; 1660  $\text{cm}^{-1}$ (f) doble ligadura carbono-carbono; 1660  $\text{cm}^{-1}$ (f), 870  $\text{cm}^{-1}$ (m), 820  $\text{cm}^{-1}$ (m), 760  $\text{cm}^{-1}$ (m), 710  $\text{cm}^{-1}$ (m) aromático.

R.M.P.: (DMSO- $d_6$ ); 11,34(b.a., 1H, desaparece con  $D_2O$ ; protón de ácido carboxílico); 6,42(s, 2H; protones aromáticos); 5,83(c, 1H, J=1 Hz; C=C-H); 3,68(s, 6H; -O-CH<sub>3</sub>); 2,30(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 1,94(d, 3H, J=1 Hz; C-C-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 236(35%,  $M^+$ ); 218(7%); 205(100%,  $M^+ - CH_3$ ); 203(23%) 175(27%), 105(21%) 91(27%); 65(10%).

Microanálisis: Calculado para  $C_{13}H_{16}O_4$ , C: 66,08%; H: 6,83%

Encontrado

C: 66,37%; H: 7,03%

$\beta$ -metil-o,o'-dimetoxi-p-metilcinamato de metilo (XXXI)

Se disuelven 236 mg (1 mmol) de V en 25 ml de etanol absoluto y 25 ml de éter etílico anhidro y se tratan con una solución etérea de diazometano (preparada a partir de 10 g de N-metil-nitrosourea) hasta color amarillo, persistente de la mezcla de reacción. Se destruye el exceso de diazometano con ácido acético glacial y se elimina el solvente a presión reducida.

El sólido blanco amarillento obtenido se recristaliza de etanol 95%.

p.f.: 110-111°C/etanol 95%.

I.R.: 1740  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo; 1660  $\text{cm}^{-1}$ (m) doble ligadura; 1610  $\text{cm}^{-1}$ (m), 1590  $\text{cm}^{-1}$ (m), 860  $\text{cm}^{-1}$ (m), 800  $\text{cm}^{-1}$ (m), 760 aromáticos.

R.M.P.: 6,40(s, 2H; protones aromáticos); 6,00(o, 1H, J=1 Jz, C=C-H);  
3,75(s, 6H, -O-CH<sub>3</sub>); 3,52(s, 3H; -COOCH<sub>3</sub>); 2,35(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>);  
2,08(d, 3H, J=1 Hz; C=C-CH<sub>3</sub>).

#### 4,7-Dimetil-5-metoxi-3,4-dihidrocumarina (XXIV)

Se disuelven 4,08 g (20 mmoles) de XXIII en 100 ml de ácido acético glac<sup>l</sup> y se agrega a la solución resultante, 725 mg de paladio 10% sobre carbón. Esta mezola se agita en una atmósfera de hidrógeno a 50 psias durante 48 horas, se elimina el catalizador por filtración a través de celi<sup>te</sup> y se evapora el solvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillento. Se destila el aceite a presión reducida (5 mm) y se recoge la fracción de p.e. =133-136°C. Se obtienen 3,71 g(90%) de 4,7-dimetil-5-metoxi-3,4-dihidrocumarina como un aceite incoloro. Este aceite cristaliza por enfriamiento como un sólido blanco, el cual se puede recristalizar de éter de petróleo.

p.f.: 51-52°C/éter de petróleo.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  280 nm ( $\epsilon = 2458$ ) y 272 nm ( $\epsilon = 2178$ ) ( $c = 1,79 \times 10^{-4}$  moles litro.)

I.R.: 1760  $\text{cm}^{-1}$ (f) carbonilo; 1610  $\text{cm}^{-1}$ (m); 1590  $\text{cm}^{-1}$ (m); 760  $\text{cm}^{-1}$ (m);  
790  $\text{cm}^{-1}$ (m); y 810  $\text{cm}^{-1}$ (m) aromáticos.

R.M.P.: 6,50(s, 2H; protones aromáticos); 3,83(s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>); 3,68-3,18  
(m, 1H, C<sub>4</sub>-H); 2,72-2,65(m, 2H, C<sub>3</sub>-H); 2,31(s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>); 1,16  
(d, 3H, J=7 Hz; C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 206(48%, M<sup>+</sup>); 191(100%, M<sup>+</sup>-.CH<sub>3</sub>); 176(5%); 161(2%); 105 (5%);  
91 (15%); 65 (5%).

Microanálisis: Caloulado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, C: 69,88%; H: 6,84%

Encontrado C: 69,98%; H: 6,95%

Acido-3-(o,o'-dimetoxi-p-tolil) butanoico(XXV)

Método 1: una solución de 3,54 g(15 mmoles) de XXIV en 35 ml de etanol  
95%, 30 ml de sulfato de dimetilo y 70 ml de hidróxido de <sup>potasio</sup> 10% se calientan  
a 100°C. Durante una hora se van agregando 210 ml de hidróxido de potasio  
10% y 50 ml de sulfato de dimetilo de modo que la solución sea siempre bási  
oa. Se enfría el producto de reacción y se acidifica con ácido clorhídrico  
concentrado, se enfría y filtra, obteniéndose 3,54 g(95%) del ácido  
3-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)butanoico como un precipitado blanco amarillento.  
Este producto se puede usar en el paso siguiente sin una purificación ulte-  
rior.



Método ii: se disuelven 412 mg(2 mmoles) de XXX en 15 ml de ácido acético glacial y se agrega a la solución 150 mg de paladio 10% sobre carbón. Esta mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 6 horas. Se elimina el catalizador por filtración a través de celite y se evapora el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillento, que se reocrystaliza de éter de petróleo. Se obtienen 248 mg( 60%) del ácido 3-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)butanoico como un sólido blanco.

p.f.: 114,5-115,5°C/éter de petróleo.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  279 nm(  $\epsilon$  =1588) y 270,5 nm(  $\epsilon$  =1676)(c=1,70x10<sup>-4</sup> moles/litro)

I.R.: 3300-2300 cm<sup>-1</sup>(f)-O-H de ácido carboxílico; 1705 cm<sup>-1</sup>(f) carbonilo de ácido; 1610 cm<sup>-1</sup>(m), 1590 cm<sup>-1</sup>(m) 760 cm<sup>-1</sup>(m) aromáticos.

R.M.P.: 6,32(s, 2H; protones aromáticos); 4,12(m, 1H; C<sub>3</sub>-H); 3,58(s, 6H; -O-CH<sub>3</sub>); 2,90-2,68(m, 2H; C<sub>2</sub>-H); 2,30(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 1,26(d, 3H, J=7Hz; C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>).

E.M.: 238(19%, M<sup>+</sup>); 223(3%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 205(2%); 193(3%); 179(100%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-COOH); 105 (3%), 91(15%); 65(3%).

Microanálisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, C: 65,53%; H: 7,61%.

Encontrado

C: 65,60%; H: 7,88%.

3-(o,o'-Dimetoxi-p-tolil)-1-butanol (XXVI)

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio en éter etílico anhidro (75ml) se le agrega, gota a gota, 3,33g (14 mmoles) del éster metílico de XXV, preparado con diazometano según la técnica de la página 128, disueltos en 75 ml de éter etílico anhidro. Una vez terminado el agregado se mantiene a reflujo por 24 horas, se destruye el exceso de hidruro de aluminio y litio con acetato de etilo, luego agua y finalmente con ácido clorhídrico concentrado hasta disolución del hidróxido de aluminio formado. Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae con éter etílico, (3x150 ml), se juntan las fases orgánicas y se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con cloruro de calcio anhidro luego de lo cual se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 2,95 g (94%) de un aceite amarillo claro que se puede usar en el paso siguiente sin una purificación ulterior. Una pequeña porción se destila al vacío (3mm) y se recoge la fracción de p.e. = 145-147°C.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 279 nm ( $\epsilon$  = 1020) y 270 nm ( $\epsilon$  = 1180); (c = 1,27 moles/litro)

I.R.: 3460  $\text{cm}^{-1}$ (f)(b.a.)-O-H de alcohol; 1610  $\text{cm}^{-1}$ (m), 1590  $\text{cm}^{-1}$ (m),  
760  $\text{cm}^{-1}$ (m) aromático.

R.M.P.: 6,40(s, 2H; protones aromáticos); 3,75-3,10(m, 3H;  $C_3-H$ , y  $C_1-H$ );  
 3,78(s, 6H;  $-O-CH_3$ ); 2,32(s, 3H;  $Ph-CH_3$ ); 1,92(s, 1H, desaparece con  
 $D_2O$ ;  $-O-H$ ); 2,30-1,70(m, 2H;  $C_2-H$ ); 1,22(d, 3H,  $J=7$  Hz;  $C_3-CH_3$ ).

E.M.: 224(3%,  $M^+$ ); 179(100%,  $M^+ - .CH_2-CH_2-O-H$ ); 149(12%) 105(9%); 91(18%);  
 65(3%).

Microanálisis: calculado para  $C_{13}H_{20}O_3$ , C: 69,61%; H: 8,99%.

encontrado C: 69,44%; H: 9,01%.

1-Cloro-3-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)-butano(XXVII)

Se disuelven 2,90 g(13 mmoles) de XXVI y 5,24 g(20 mmoles) de trifenilfosfina en 80 ml de tetracloruro de carbono en un balón de 250 ml, equipado con refrigerante y tubo de cloruro de calcio. La solución obtenida se calienta a reflujo durante 22 horas, luego de lo cual se enfría y se le agregan 150 ml de hexano para precipitar el óxido de trifenilfosfina formado. Se filtra al vacío, se elimina el solvente a presión reducida y el aceite amarillo obtenido se destila al vacío (6mm) y se recoge la fracción de p.e.=135-136°C. Se obtienen 2,72g (86%) de 1-cloro-(o,o'-dimetoxi-p-tolil) butano como un aceite incoloro.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  280 nm ( $\epsilon=899$ ) y 271nm ( $\epsilon=983$ ) ( $c=1,78 \times 10^{-4}$  moles / litro.)

I.R.: 1610  $\text{cm}^{-1}$ (m), 1590  $\text{cm}^{-1}$ (m), 820  $\text{cm}^{-1}$ (m) aromático.

R.M.P.: 6,33(s, 2H; protones aromáticos); 3,72(s, 6H, -O-CH<sub>3</sub>); 3,75-3,23(m, 3H; C<sub>3</sub>-H y C<sub>1</sub>-H); 2,30(s, 3H; Ph-CH<sub>3</sub>); 1,55-2,73(m, 2H; C<sub>2</sub>-H); 1,25(d, 3H, J=7 Hz; C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>)

E.M.: 244(3%, M<sup>+</sup>+2); 242(9%, M<sup>+</sup>); 179(100%, M<sup>+</sup>-.CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl); 105(8%); 91 (16%); 65 (3%).

Microanálisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub>, C: 64,33%; H: 7,84%

Encontrado

C: 64,42%; H: 7,92%

#### 4-(o,o'-Dimetoxi-p-tolil)-pentanonitrilo(XXVIII)

Se disuelven 980 mg de cianuro de sodio en 100 ml de dimetilsulfóxido en un balón de 250 ml de tres bocas, provisto de un refrigerante con tubo de cloruro de calcio, ampolla de decantación y un adaptador con termómetro. Se calienta esta solución en un baño de aceite a 100°C y se agregan 2,43 g (10 mmoles) de XXVII, gota a gota. Una vez terminado el agregado se mantiene durante media hora a 100°C. Se enfría y se vuelca sobre 250 ml de agua, se extrae con cloroformo (5x100 ml), se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio (3x100 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se obtiene 2 g(90%) del nitrilo como un aceite amarillo claro, que

se puede usar en el paso siguiente sin otra purificación. Una pequeña porción se destila al vacío (8 mm) y se recoge la fracción de p.e.=100-104°C.

I.R.: 2180  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$  nitrilo; 1610  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$ , 1590  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$ , 760  $\text{cm}^{-1}(\text{m})$  aromático.

R.M.P.: 6,40(s, 2H; protones aromáticos); 3,77(s, 6H;  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 3,75-3,33(m, 1H;  $\text{C}_4-\text{H}$ ); 2,32(s, 3H;  $\text{Ph}-\text{CH}_3$ ); 2,50-1,67(m, 4H;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,27(d, 3H,  $J=7$  Hz;  $\text{C}_4-\text{CH}_3$ ).

E.M.: 233(20%,  $\text{M}^+$ ); 179 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CN}$ ); 91(8%); 65(1%).

#### Ácido 4-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)-pentanoico (XXIX)

Una solución de 233 mg (1 mmol) de XXVIII y 1,65 g de hidróxido de sodio en 15 ml de etanol 90% se calienta a reflujo durante 48 horas. Se elimina el solvente a presión reducida, se toma el residuo con agua y se lleva a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión ácida resultante se extrae con cloroformo (3x15 ml), se lava la fase orgánica con agua (2x20 ml) y se extrae con solución de bicarbonato de sodio al 5%(4x15 ml). La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con cloroformo (3x15 ml), el cual se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente a presión reducida. Se obtienen 230 mg. de un sólido amarillento que se recrystaliza de éter de petróleo.



p.f.: 89-90°C /éter de petróleo.

U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  279 nm ( $\epsilon = 1417$ ) y 271 nm ( $\epsilon = 1645$ ) ( $c = 1,52 \times 10^{-10}$  moles/litro).

I.R.: 3400-2500  $\text{cm}^{-1}$  (f) (b.a.) -O-H de ácido carboxílico; 1700  $\text{cm}^{-1}$  (f) carbonilo de ácido; 1610  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1590  $\text{cm}^{-1}$ , 820  $\text{cm}^{-1}$  (m) aromático.

R.M.P.: 11,25 (b.a., 1H, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ; protón de ácido carboxílico); 6,33 (s, 2H; protones aromáticos); 3,75 (s, 6H;  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 3,67-3,25 (m, 1H;  $\text{C}_4-\text{H}$ ); 2,30 (s, 3H;  $\text{Ph}-\text{CH}_3$ ); 2,42-1,67 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,25 (d, 3H,  $J = 7$  Hz,  $\text{C}_4-\text{CH}_3$ ).

E.M.: 252 (13%,  $\text{M}^+$ ); 179 (100%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ );

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ; C: 66,64%; H: 7,99%.

Encontrado

C: 66,68%; H: 8,18%.

### Ioduro de trifenil fosfonio

13,1 g (50 mmoles) de trifenilfosfina y 9,5 g (56 mmoles) de ioduro de isopropilo se calientan a 100°C durante 20 horas. El producto sólido formado se lava con benceno y se recrystaliza de etanol 95% obteniéndose 19,3 g (90%) del ioduro de trifenil fosfonio.

p.f.: 195-196°C /etanol 95%-éter (literatura<sup>133</sup> 195-196°C).

Reducción del nitrilo (XXVIII)

A una solución de 233 mg (1 mmol) <sup>de XXVIII</sup> en 21 ml de tolueno, secado sobre hidruro de aluminio y litio, se le agregan 0,62 ml (1,1 mmol) de una solución de 1,78 M diisobutilhidruro de aluminio en tolueno. La solución resultante se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, se lleva a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 4 horas. Se agregan 10 ml de ácido clorhídrico 2 N y el sistema de dos fases resultante se agita vigorosamente durante una hora. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con éter etílico, se juntan las fases etéreas y se lavan con solución de cloruro de sodio, se seca el éter con cloruro de calcio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Se obtienen 225 mg de un aceite que presenta banda a  $1700\text{ cm}^{-1}$  pero no a  $2200\text{ cm}^{-1}$ . Este producto presenta un  $R_f = 0$  en placa de silicagel (solvente cloroformo) y no se lo pudo purificar. Debido a esto se realiza la reacción de Wittig sobre el producto crudo.

Fenil litio:

A una suspensión de 588 mg (84 mmoles) de alambre de litio cortado en pequeños trozos y 10 ml de éter etílico anhidro, se le agregan 9,42 ml (40 mmoles) de bromobenceno disueltos en 20 ml de éter etílico anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno, de manera de obtener un reflujo suave. Se decanta el sólido y se obtiene una solución cuya concentración varía entre 1,1 y 1,2 N en fenil litio.

Reacción de Wittig

A una suspensión de 4,75 mg (1,1 mmoles) de ioduro de trifenil fosfonio en 10 ml de éter etílico secado sobre sodio, se le agregan, gota a gota, 1 ml, de una solución etérea de fenil litio 1,1 N. La solución roja obtenida se agita a temperatura ambiente durante dos horas y luego se le agrega 233 mg (1 mmol) del producto crudo de reducción del nitrilo<sup>xxviii</sup>, disuelto en 10 ml de éter etílico anhidro, y se agita durante una hora. En este punto la solución se aclara, se le agrega agua y se filtra para separar el grueso del óxido de la trifenil fosfina. El precipitado se lava con éter etílico, la solución etérea obtenida se seca con cloruro de calcio anhidro y el solvente se elimina por destilación a presión reducida. El producto aislado es un aceite marrón del que no se pudo aislar el producto deseado.

RESUMEN:

El presente trabajo tuvo por objeto la síntesis de espiro(4,5)-4,8-dimetil-2,6-diceto-7-deceno y la determinación de su estereoquímica, ya que se estima que este compuesto constituye un excelente precursor de sesquiterpenos del tipo de los acoranos. Además, se intentó la síntesis de 2-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)-6-metil-5-hepteno, ya que este compuesto fue usado previamente, como precursor sintético de un sesquiterpeno p-quinoide, la perezona.

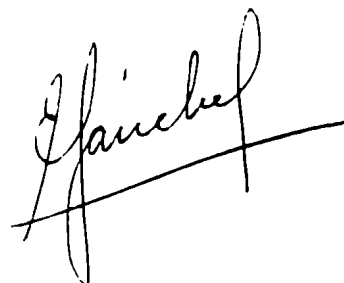
En él se describen:

- a) Los acoranos aislados de la naturaleza.
- b) Los métodos de síntesis utilizados previamente para la obtención del sistema 4,5 espiránico de los acoranos.
- c) Los antecedentes químicos de la Perezona y sus derivados, los pipitzoles.
- d) Los métodos de síntesis previos a la perezona.
- e) La discusión de los resultados obtenidos, indicando como se planificó y se desarrolló la síntesis del compuesto espiránico y del precursor de la perezona. La primera de ellas se llevó a cabo reduciendo catalíticamente el doble enlace 3,4 de la 4,7-dimetilcumarina y posterior apertura del anillo lactónico con sulfato de dimetilo en medio básico. El ácido 3-(o-metoxi-p-tolil)butanoico así obtenido se lo redujo con hidruro de aluminio y litio al alcohol correspondiente y este último se lo sometió a la secuencia de halogenación, cianuración e hidrólisis, obteniéndose el ácido 4-(o-metoxi-p-tolil)pentanoico con un rendimiento global del 65 %

Por reducción de este último con litio en amoníaco líquido y posterior ciclación con ácido polifosfórico, se obtiene el espiro (4,5)-4,8- dimetil-2,6-diceto-7-deceno.

Se discute, además, en detalle la estereoquímica de este último compuesto en base al mecanismo postulado de ciclación y al análisis de su espectro de R.M.P. La síntesis de 2-(o,o'-dimetoxi-p-tolil)-6-metil-5-hepteno no se intentó llevar a cabo una secuencia similar. Sin embargo, no se logró una reducción adecuada del 4(o,o'-dimetoxi-p-tolil)pentanonitrilo. Además se presenta la discusión de los espectros de masa y de R.M.P. de las sustancias obtenidas.

- f) La parte experimental, en la que se detallan las técnicas empleadas para la síntesis, aislamiento y caracterización de todas las sustancias obtenidas.





BIBLIOGRAFIA

- 1) V. Sykova, V. Herout, J. Pliva y F. Sorm, Chem. Ind. (London), 1231(1956).
- 2) V. Sykova, V. Herout, J. Pliva y F. Sorm, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 23, 1072(1958).
- 3) J. Vrkoc, V. Herout, F. Sorm y J. Jonas, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 29, 539(1964).
- 4) C.E. Mo. Eachan, A.T. Mo. Phail y G.A. Sim, Chem. Comm., 276(1965).
- 5) J. Vrkoc, V. Herout y F. Sorm, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 26, 3183(1961).
- 6) R.J. Mo. Clure, K.S. Schoruo, J.A. Bertrand y L.H. Zalkow, Chem.Comm, 1135(1968).
- 7) a) B. Tomita, T. Isono y Y. Hirose, Tetrahedron Lett, 1371(1970).  
b) B. Tomita y Y. Hirose, Tetrahedron Lett, 143(1970).
- 8) a) N.H. Andersen y D. Syrdal, Tetrahedron Lett, 2077(1970).  
b) W. Parker, J.S. Roberts y R. Ramage, Quart. Rev., 331(1967).
- 9) R.Kaiser y P. Naegeli, Tetrahedron Lett, 2009(1972).
- 10) T.K. Devon y A. I. Scott, "Handbook of Naturally Occuring Compounds", Academic Press, Vol II, 1972, página 56.
- 11) J.N. Marx y L.R. Norman, Tetrahedron Lett, 4375(1973).
- 12) E.J. Corey, N.N. Girotra y C.T. Mathew, J. Am.Chem. Soc., 91, 1557(1969).
- 13) T.G. Crandall y R.L. Lawton, J.Am.Chem. Sec., 91, 2127(1969).
- 14) B. Tomita y Y. Hirose, Tetrahedron Lett., 143(1970).

- 15) A.R. Pinder, S.J. Price y R.M. Rice, J. Org. Chem., 37, 2202(1972).
- 16) W. Parker, R. Ramage y R.A. Raphael, Quart. Rev. Chem. Soc., 18, 270(1964), nota 87, página 293.
- 17) C. Tegner, Acta Chem. Scand., 6, 782(1952); M. J. Jorgenson, Org. Reactions, 18, 1(1970), Editor R. Adams, John Wiley & Sons Inc.
- 18) A.P. Krapcho, J. Diarnanti, C. Cayenand y R. Bigham, Org. Synth., 47, 20(1967).
- 19) D. Seebach, N.R. Jones y E.J. Corey, J. Org. Chem., 33, 300(1968).
- 20) T.R. Kasturi y M. Tomas, Ind. J. Chem., 10, 777(1972).
- 21) B.H. Trost, K. Hiroi y H. Holy, J. Am. Chem. Soc., 97, 5873(1975).
- 22) B.M. Trost y M.J. Bogdanowicz, J. Am. Chem. Soc., 95, 5321(1973).
- 23) B.M. Trost, Acc. Chem. Research, 7, 85(1974).
- 24) P. Naegeli y R. Kaiser, Tetrahedron Lett., 2013(1972).
- 25) Patente alemana Nº 1.082.257
- 26) H. Wolf y M. Kollbeck, Tetrahedron Lett., 45(1975).
- 27) H. Wolf, M. Kollbeck, K. Claussen y W. Rascher, Chem. Ber., 109, 41(1975).
- 28) H. Wolf, R. Jür y K. Claussen, Chem. Ber., 107, 2887(1974).
- 29) J.M. Conia, J.P. Dronet y J. Core, Tetrahedron, 27, 2481(1971).
- 30) H.O. House, R.A. Latham y C.D. Slater, J. Org. Chem., 31, 2667(1966).
  - b) W.S. Johnson, J.M. Anderson y W. Shwlbcr, J. Am.Chem.Soc., 66, 218 (1944).
  - c) A.S. Dreiding y S.N. Nickel, J. Am.Chem.Soc., 76, 3965(1954).
  - d) M.M. Clandon, R. Cornubert, H. Lem... y R. Malzien, Bull.Soc.Chim.

Fr., 843(1958)

- 31) W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1812(1973).
- 32) W. Oppolzer y K.K. Mahalanabis, *Tetrahedron Lett.*, 3411(1975).
- 33) J.A. Marshall y P.C. Johnson, *J. Org. Chem.*, 35, 192 (1970).
- 34) E. Demole, P. Enggist y M.C. Bores, *Helv. Chim. Acta.*, 54, 1845(1971).
- 35) K.B. Sharpless, *Chem. Comm.*, 1450(1970).
- 36) E. Demole y P. Enggist, *Helv. Chim. Acta*, 54, 456(1971).
- 37) G.L. Lange, H.M. Campbell y E. Neidert, *J. Org. Chem.*, 38, 2117(1973).
- 38) a) D. Helmlinger, P. de Mayo, M. Nye, L. Westfelt y R.B. Yeats,  
*Tetrahedron Lett*, 349(1970).  
 b) P.G. Bauslaugh, *Synthesis*, 287(1970).  
 c) T. Matsumoto, E. Shirahama, A. Iohihara, S. Kagawa y S. Matsumoto,  
*Tetrahedron Lett.*, 4103(1969).
- 39) I.G. Guest, C.R. Hughes, R. Ramage y A. Sattar, *Chem. Comm.*, 526(1973).
- 40) J.N. Marx y L.R. Norman, *J. Org. Chem.*, 40, 1602(1975).
- 41) P. Yates, M.J. Jorgenson y P. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 4739(1969).
- 42) C. Alexandre y F. Roussac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1837(1971).
- 43) K.L. Williason y Y.F.L. Hsu, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 7385(1970).
- 44) J.G. Martin y R.K. Hill, *Chem. Rev.*, 57, 537(1961).
- 45) Leopoldo Río de la Loza, Disertación presentada en la academia de me<sup>d</sup>i  
 cina, México, Octubre 30, 1852. (Citada en referencia 63).
- 46) M.C. Weld, *Ann.*, 95, 188(1855) (Citada en referencia 63).
- 47) E.H. Hiebert, *J. Chem. Educ.*, 36, 320(1959).

- 48) Vigener, Sitz, ber.niederrhein.Ges. Bonn, 86, (1884); R. Anschütz,   
 ibid, 145(1884).(Citada en referencia 63).
- 49) F. Mylius, Chem.Ber., 18 480(1885); 18, 936(1885)
- 50) R. Anschütz, Chem.Ber., 18, 709(1885).
- 51) R. Anschütz y W. Heather, Chem.Ber., 18, 175(1885); 237, 90(1887).
- 52) J. Mo.Sanders, Proc.Chem.Soc., 22, 134(1906).(Citada en referencia 63).
- 53) F.Fichter, M. Jetzer y R. Leepin, Ann., 395, 1 (1913).
- 54) F.G.P. Remfry, J.Chem.Soc., 103, 1076(1913).
- 55) F. Kögl y A.C. Boer, Rec.Trav.Chim., 54, 779(1935).
- 56) D. Arigoni y O. Jeger, Helv.Chim.Acta., 37, 881 (1954).
- 57) F. Walls, J.Padilla, P.Joseph-Nathan, F.Giral y J. Romo, Tetrahedron   
 Lett. 1577 (1965).
- 58) F. Walls, J.Padilla, P.Joseph-Nathan, F.Giral, M. Escobar y J.Romo,   
 Tetrahedron, 22, 2387(1966).
- 59) J. Padilla, J. Romo, F. Walls y P. Crabbé, Rev.Soc.Quim.Méx., 11,   
 7 (1967).
- 60) P.Joseph-Nathan y M.P. González, Can.J.Chem., 47, 2465(1965).
- 61) G.Snatzke(Editor), Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in   
 Organic Chemistry, Heyden, pág. 13, 135-137, Londres (1967);   
 P. Crabbé, Applications de la Dispersion Rotatoire Optique et du   
 Dichroïsme Circulaire Optique in Chemie Organique-Cauthier-Villais,   
 pág. 339-341, París(1968)(Citados en referencia 63).

- 62) R.B.Woodward y R. Hoffmann, Conservación de la simetría orbital, Ed. Alhambra, 1972, pág. 100.
- 63) P. Joseph-Nathan, Rev.Soc.Quím.Méx., 18, 226(1974).
- 64) F. Walls, M. Salmón, J. Padilla, P. Joseph-Nathan y J. Romo, Bol.Inst. Quím.univ.nac.auton. México, 17, 3(1965).
- 65) K. Yamaguchi, J. Pharm. Soc.Japan, 62, 491(1942).
- 66) E. Truce, "Organic Reactions", (Editor R. Adams), John Wiley & Sons Inc. New York, Vol. IX, pág. 2(1950 ).
- 67) H.D.Dakin, Org.Syn., Coll.Vol 1, 149(1941).
- 68) D.A. Archer y R.H. Thompson, Chem.Comm., 354(1965).
- 69) E.R. Wagner, R.D. Moss, R.M. Brooker, J.P. Heeschen, W.J.Potts y M.L. Dilling, Tetrahedron Lett., 4233(1965).
- 70) F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Ciral y J. Romo, Tetrahedron Lett., 1577(1965).
- 71) R.B. Bates, S.K.Paknikar y P.P. Talacher, Chem. and Ind., 1793(1965).
- 72) E. Cortés, M. Salmón, F. Walls, Bol.Inst.Quím. univ.nac.auton, México 17, 19(1965) (C.A. 63, 18173 o, 1965)
- 73) R.B. Archer y R.H. Thomson, J.Chem.Soc.(C), 1710(1967).
- 74) Cf. C.F. Koelseh, J.Am.Chem.Soc., 66, 2019(1944).
- 75) T. Neilson, H.C.S. Wood y A.C. Wylie, J.Chem.Soc.(C), 371(1962).
- 76) S.N. Gauduly y R.J.W. Le Fevre, J.Chem.Soc., 848 (1934).
- 77) S. Sethna y R. Phadke, "Organic Reaction(Editor R.Adams)", John Wiley & Sons Inc. New York, Vol. VII, 1 (1953).



- 78) K. Fries y W. Klostermann, Ber., 39, 871(1906).
- 79) H. Gerlach y W. Müller, Ang.Chemie(I.E.), 1030(1972).
- 80) T.N. Wheeler, C.A. Jackson y K.H. Young, J.Org.Chem., 39, 1318(1974).
- 81) R.G. Harvey, Synthesis, 161 (1970).
- 82) E.M. Kaiser, Synthesis, 391 (1972).
- 83) E. Wenkert, R.A. Mueller, E.J. Readon Jr., S.S. Sathe, D.J. Saharf y G.Tosi, J.Am.Chem.Soc., 92, 7428(1970).y referencias allí citadas.
- 84) W. E. Bach y W.S. Struve, "Organic Reactions", (editor R.Adams), John Wiley & Sons Inc. New York, Vol.I, 38. (1942).
- 85) L.F.Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. New York, Vol.I, pág. 415, (1967).
- 86) D.T.Mowry, Chem.Rev., 42, pág. 191-200(1948).
- 87) a) F.A. Hochstein y W.C. Brown, J.Am.Chem.Soc., 3484(1948).  
b) R.F. Nystrom y W.C. Brown, ibid, 69, 1197(1947).  
c) R.F. Nystrom y W.C. Brown, ibid, 70, 2548(1947).
- 88) a) R.F. Nystrom y W.C. Brown, ibid, 70, 3738(1948).  
b) M.J.Jorgenson y A.W. Friend, ibid, 87, 1815(1965).
- 89) J.M.Denis, C.Girard y J.M. Conia, Synthesis, 549(1972).
- 90) a) C.R.Johnson y P.E.Rogers, J.Org.Chem., 38, 1793(1973).  
b) C.R.Johnson, Acc.Chem,Research, 6, 341(1973).
- 91) a) H. Meerwein, Org.Syn., 46, 113(1966).  
b) H. Meerwein, Org.Syn., 46, 120(1966).

- 92) H.R. Bentley y J.K. Whitehead, J.Chem.Soc., 2081(1950).
- 93) W. Clark Still Jr. y D.J. Goldsmith, J.Org.Chem., 35, 2282(1970).
- 94) Referencia 85, página 585.
- 95) Referencia 85, página 682.
- 96) N.M. Shah y R.C. Shah, J.Univ.Bombay, 7, 213(1938)(C.A. 33, 3779<sup>9</sup>).
- 97) P.A. Grieco y R.S. Finkelhor, J.Org.Chem., 38, 2245(1973).
- 98) I.M. Downie, J.B.Holmes y J.B.Lee, Chem.and. Ind., 900(1968).
- 99) R.A.Smiley y C. Arnold, J.Org.Chem., 25, 257(1960).
- 100) L.Friedman y H. Schechter, J.Org. Chem., 25, 877(1960).
- 101) D.L. Hachey, P.A.Szczepanik, O.W.Berngruber y P.D. Klein, J.Labelled Compds., 2, 703 (1973).
- 102) A.Lapworth y W. Baker, Org.Syn., Coll. Vol 1, 451 (1941).
- 103) R.L.Burwell Jr., Chem.Rev., 54, 615-685(1954).
- 104) A.J. Birch, J.Chem.Soc., (London), 430 (1944).
- 105) M.E. Knehrle y B.F. Lambert, J.Am.Chem.Soc., 81, 4278(1959).
- 106) H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2° edición, pág. 198  
W.A. Benjamin Inc. (1972).
- 107) H.L. Dryden, Jr, C.M.Weebber, R.T. Burtner y J.A.Cella, J.Org.Chem. 26, 3237(1961).
- 108) R.V. Coombs, J.Koletar y H. Mah, J.Chem.Soc., Perkin I, 792(1975).
- 109) M.E.C. Biffin, A.G. Moritz y D.B. Paul, Australian J.Chem., 25, 1329(1972).

- 110) B.A.Pawson, H.C. Cheung, S.Curbaxani y G. Sancy, J.Am.Chem.Soc.. 92  
336 (1970).
- 111) N.S. Bhacca y D.H. Williams, "Applications of NMR Spectroscopy in  
Organic Chemistry", Holden-Day, inc. 1964, páginas 161 y 170.
- 112) H.Budzikiewicz, C. Djerassi y D.H.Williams, " Mass Spectrometry of  
Organic Compounds", Holden-Day Inc., San Francisco, p. 81.
- 113) Referencia 112 página 238.
- 114) Referencia 112 página 77.
- 115) Referencia 112 página 99.
- 116) Referencia 112 página 98.
- 117) R.M. Silverstein, C.C. Bassler y T.C. Morrill, "Spectrometric Identifi-  
cation of Organic Compounds", John Wiley & Sons Inc., New York,  
pág. 36 (1974).
- 118) Referencia 112 página 439.
- 119) Referencia 112 página 409.
- 120) Referencia 112 página 175.
- 121) Referencia 112 página 153.
- 122) Referencia 112 página 159.
- 123) E. von Sydow, Acta Chem.Scand., 18, 1099(1964).
- 124) B. Krishnaswamy, K.Ranganadha Rao y T.R. Seshari, Proc.Indian.Acad.  
Sci., 19A, 5(1944)(C.A. 39, 1153(1945) ).

- 125) E.J. Corey y D.S. Watt, J. Am. Chem. Soc., 95, 2303 (1973).
- 126) E. Mosettig, "Organic Reactions", (Editor R. Adams), John Wiley & Sons Inc., New York, Vol VIII, 218 (1954).
- 127) a) H.C. Brown y C.J. Shoaf, J. Am. Chem. Soc., 86, 1079 (1964).  
b) H.C. Brown y C.P. Garg, *ibid*, 86, 1085 (1964).  
c) G. Wittig y D. Wittenberg, *Ann.*, 606, 24 (1957).
- 128) O.G. Backeberg y B. Staskun, J. Chem. Soc. (London), 3961 (1962).
- 129) L.M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, 2ª edición, pág. 185.
- 130) J. Collie y E. Chrystall, J. Chem. Soc. (London), 91, 1805 (1907).
- 131) Referencia 85, página 293.
- 132) R.A. Clendinning y W.H. Rauscher, J. Org. Chem., 26, 2963 (1961).
- 133) G. Wittig y D. Wittenberg *Ann.* 606, 1 (1957).
- 134) R.E. Ireland, C.J. Kowalski, J.W. Tilley y D.M. Walba, J. Org. Chem., 40, 990 (1975).
- 135) A. Meerker, "Organic Reactions", (Editor R. Adams), John Wiley & Sons Inc., New York, Vol. 14, páginas 270-490 (1965).

